Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation PRD2012-32

Souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens*

(also available in English)

Le 20 décembre 2012

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2012-32F (publication imprimée)
H113-9/2012-32F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2012

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation concernant le produit technique Taegro 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que le produit technique Taegro? 2
Considérations relatives à la santé 2
Considérations relatives à l'environnement 4
Considérations relatives à la valeur 5
Mesures de réduction des risques 5
Prochaines étapes 6
Autres renseignements 6
1.0 Propriétés et utilisations de la matière active 7
1.1 Description de la matière active 7
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de la préparation commerciale 8
1.3 Mode d'emploi 8
1.4 Mode d'action 8
2.0 Méthodes d'analyse 8
2.1 Méthodes d'identification du microorganisme 8
2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches 9
2.3 Méthodes de détermination de la concentration de microorganismes dans le produit destiné à la fabrication des préparations commerciales 9
2.4 Méthodes d'identification et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents 9
2.5 Méthodes d'analyse des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué 9
2.6 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme 10
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 10
3.1 Résumé : toxicité et infectiosité 10
3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle et occasionnelle 13
3.2.1 Exposition professionnelle 13
3.2.2 Exposition occasionnelle 14
3.3 Déclarations d'incident lié à la santé humaine et animale 15
3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire 15
3.4.1 Aliments 15
3.4.2 Eau potable 15
3.4.3 Risques alimentaires aigus et chroniques pour les sous-populations sensibles 16
3.5 Limites maximales de résidus 16
3.6 Exposition globale 17
3.7 Effets cumulatifs 17
4.0 Effets sur l'environnement 17
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 17
4.2 Effets sur les espèces non ciblées 18
4.2.1 Effets sur les organismes terrestres 19
4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques 21
4.3 Déclarations d'incident lié à l'environnement 23

5.0 Valeur 23
5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles 23
5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables 23
5.2 Volet économique 25
5.3 Durabilité 25
5.3.1 Recensement des solutions de remplacement 25
5.3.2 Compatibilité avec les pratiques actuelles de lutte antiparasitaire, y compris la lutte intégrée 25
5.3.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou possible d'une résistance 25
5.3.4 Contribution à la réduction des risques et à la durabilité 26
6.0 Considérations relatives à la Politique sur les produits antiparasitaires 26
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 26
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 26
7.0 Résumé 27
7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme, tel qu'il est fabriqué 27
7.2 Santé et sécurité humaines 27
7.3 Risques pour l'environnement 27
7.4 Valeur 28
8.0 Projet de décision d'homologation 28
Liste des abréviations 29
Annexe I Tableaux et figures 31
Tableau 1 Toxicité et infectiosité du produit technique Taegro (souche *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens*) et de sa préparation commerciale connexe, Taegro 31
Tableau 2 Toxicité pour les espèces non ciblées 34
Tableau 3 Sommaire des fongicides de remplacement pour les utilisations appuyées de Taegro 40
Tableau 4 Allégations d'utilisation (sur l'étiquette) proposées par le demandeur et caractère acceptable ou non de ces allégations 41
Références 43

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant le produit technique Taegro

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose d'accorder l'homologation complète pour la vente et l'utilisation du produit technique Taegro et du produit Taegro, qui contiennent la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* comme matière active de qualité technique, aux fins de la répression de la flétrissure fusarienne du cyclamen cultivé en serre, de la fusariose de l'épi du blé, de la pourriture basale de la laitue et du mildiou de la tomate.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a de la valeur et ne présente pas de risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur du produit technique Taegro et du produit Taegro.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables que présente l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. L'ARLA estime que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit en question ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques qui sont modernes et rigoureuses. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes sensibles dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants de l'environnement). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions concernant les répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision définitive concernant l'homologation du produit technique Taegro, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[3]. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation[4], dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet aperçu, veuillez consulter l'évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que le produit technique Taegro?

Le produit technique Taegro contient la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* comme matière active. Il s'agit d'une bactérie utilisée comme agent microbien de lutte antiparasitaire en vue de réprimer les maladies transmises par le sol causées par les espèces du genre *Fusarium*, *Rhizoctonia* et *Phytophthora*. La souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* stimule la croissance des plantes et produit différents agents et enzymes antifongiques. Elle a été isolée à l'origine dans un sol en Allemagne.

La nouvelle préparation commerciale, Taegro, contient la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* comme matière active. Il est proposé d'utiliser Taegro en tant que fongicide biologique à usage commercial en vue de réprimer la pourriture basale de la laitue (cultivée en serre et en plein champ), le mildiou de la tomate (cultivée en serre et en plein champ), la flétrissure fusarienne du cyclamen cultivé en serre et la fusariose de l'épi du blé.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* nuise à la santé si Taegro est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une personne peut être exposée à *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* lorsqu'elle manipule ou applique le produit. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, l'ARLA tient compte de plusieurs facteurs importants :

---

3 « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

4 « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

- les propriétés biologiques du microorganisme (par exemple, formation de sous-produits toxiques);
- les déclarations d'incident;
- la pathogénicité ou la toxicité potentielle telle qu'établie dans les études toxicologiques;
- les concentrations auxquelles des personnes pourraient être exposées comparativement à l'exposition à d'autres souches du microorganisme présentes naturellement dans l'environnement.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire décrivent les effets potentiels sur la santé découlant de l'exposition à de fortes doses afin de déterminer les risques de pathogénicité, d'infectiosité et de toxicité. Les essais sur les animaux de laboratoire exposés à des spores de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* n'ont montré aucun signe de toxicité ou de pathogénicité notable.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques alimentaires liés à la consommation d'aliments et d'eau potable ne sont pas préoccupants.

Dans le cadre de l'évaluation préalable à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus qui pourrait demeurer sur un aliment lorsqu'un pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Une limite maximale de résidus (LMR) correspondant à cette quantité maximale de résidus attendue est alors fixée, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, aux fins des dispositions en matière de falsification de la *Loi sur les aliments et drogues*. Santé Canada fixe les LMR en se fondant sur des critères scientifiques afin de garantir la salubrité des aliments consommés par les Canadiens.

Bacillus subtilis var. *amyloliquefaciens*, la matière active du produit technique Taegro et de Taegro, est une bactérie omniprésente dans la nature qui se retrouve communément dans le sol. Lorsque la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* a été administrée par voie orale à des rats, aucun signe de toxicité ou de maladie n'a été observé et on n'a mis en évidence aucun métabolite important du point de vue toxicologique produit par cette souche. Quelques souches de *B. subtilis* ont été isolées à partir d'échantillons d'aliments mis en cause dans des intoxications alimentaires. On a montré que ces souches peuvent produire une toxine d'une grande stabilité thermique semblable à une toxine produite par *B. cereus*, un microorganisme pathogène d'origine alimentaire connu. La souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* ne produit pas cette toxine. De plus, aucun effet de ce genre n'a été signalé pour ce microorganisme aux États-Unis, où il est homologué depuis 2000. Il n'est donc pas nécessaire de fixer une LMR pour la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*. De même, la probabilité que ses résidus contaminent des sources d'approvisionnement en eau potable est négligeable, sinon nulle. L'exposition par le régime alimentaire et les risques connexes sont donc minimes, voire inexistants.

Risques professionnels liés à la manipulation de Taegro

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque Taegro est utilisé conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette qui comprend des mesures de protection.

Les travailleurs qui utilisent Taegro peuvent être exposés à la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* par contact cutané ou oculaire ou par inhalation. Par conséquent, l'étiquette précisera que les travailleurs doivent porter des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon long, des lunettes protectrices, un respirateur approuvé par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) doté d'un filtre N-95, P-95, R-95 ou HE pour la filtration des produits biologiques, ainsi que des chaussures et des chaussettes.

Pour ce qui est de l'exposition occasionnelle, on s'attend à ce qu'elle soit bien inférieure à celle que subissent les personnes qui manipulent, chargent ou appliquent le produit; elle est donc négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé découlant d'une exposition occasionnelle ne sont pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque Taegro pénètre dans l'environnement?

Les risques pour l'environnement ne sont pas préoccupants.

Les données sur le devenir de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* dans l'environnement indiquent que ce microorganisme pourrait survivre dans le sol à des concentrations élevées dans des conditions (c'est-à-dire type de sol, humidité, acidité et température) favorables, mais qu'avec le temps, l'abondance des populations de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* devrait revenir à des valeurs observées à l'état naturel.

On a effectué des études afin de déterminer les effets de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* sur les oiseaux, les poissons, les abeilles, les arthropodes aquatiques, les invertébrés terrestres autres que les arthropodes et les algues. Ces études ont montré que la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* ne présente aucune toxicité et aucune pathogénicité pour les oiseaux, les poissons, les abeilles, les arthropodes aquatiques et les invertébrés terrestres autres que les arthropodes. On a observé des effets nocifs sur la croissance des algues; toutefois, ces observations ont été liées aux propriétés physiques de la suspension bactérienne, et non pas à sa toxicité; autrement dit, l'opacité des suspensions de l'essai avait pour effet de réduire la photosynthèse.

Des études publiées ont fait état d'infections causées par d'autres souches de *B. subtilis* chez des mammifères, des insectes terrestres et des plantes. Toutefois, ces cas signalés sont peu nombreux si l'on considère le volume élevé de publications scientifiques portant sur ce microorganisme et concernant des souches inhabituelles ou particulières de *B. subtilis* dont la pathogénicité n'a pas fait l'objet d'études approfondies. Aucun rapport ne concerne la souche FBZ24 de *B. subtilis* var.

amyloliquefaciens chez les organismes non ciblés, sauf en ce qui concerne les organismes nuisibles visés.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de Taegro?

Taegro est un fongicide non classique qui permet la répression du mildiou de la tomate et de la pourriture basale de la laitue, ainsi que la répression partielle de la flétrissure fusarienne du cyclamen et de la fusariose de l'épi du blé. Taegro exerce ses effets par un mode d'action différent de celui des fongicides classiques et ne présente qu'un risque faible en ce qui concerne l'acquisition d'une résistance.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes apposées sur les contenants des produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la Loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées sur l'étiquette de Taegro pour réduire les risques possibles relevés dans le cadre de la présente évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Les personnes exposées à des quantités importantes de Taegro pourraient voir apparaître une sensibilité cutanée et respiratoire après une exposition répétée au produit, car il a été établi que Taegro est un sensibilisant. Par conséquent, toute personne qui manipule ou applique Taegro doit porter des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon long, un respirateur approuvé par le NIOSH (doté d'un filtre N-95, P-95, R-95 ou HE pour les produits biologiques), ainsi que des chaussures et des chaussettes. En raison du potentiel irritant établi dans le cas de Taegro, les travailleurs et les préposés à la manipulation doivent également porter des lunettes protectrices. De plus, les mots indicateurs « SENSIBILISANT POTENTIEL » et « AVERTISSEMENT : IRRITANT POUR LES YEUX » et « IRRITANT POUR LA PEAU » doivent figurer dans l'aire d'affichage principale des étiquettes et les mises en garde « ÉVITER tout contact avec les yeux ou la peau » et « Peut entraîner une sensibilisation » doivent figurer dans l'aire d'affichage secondaire des étiquettes.

Environnement

L'étiquette de la préparation commerciale (Taegro) contiendra des mises en garde relatives à l'environnement visant à prévenir la contamination des réseaux aquatiques par son utilisation.

Prochaines étapes

Avant de prendre une décision définitive au sujet de l'homologation de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse à ce document. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du présent projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de sa date de publication. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent en page couverture. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision, les motifs de cette décision, un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique ci-jointe). En outre, les données d'essai faisant l'objet de renvois dans le présent document seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

1.0 Propriétés et utilisations de la matière active

1.1 Description de la matière active

Microorganisme actif	Souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens*
Fonction	Réprimer la pourriture basale de la laitue (de serre et de plein champ), le mildiou de la tomate (de serre et de plein champ), la flétrissure fusarienne du cyclamen cultivé en serre et la fusariose de l'épi du blé.
Nom scientifique	Souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens*
Désignation taxonomique[1]	
Règne	Eubactéries
Embranchement	Firmicutes
Classe	Bacilles
Ordre	Bacillales
Famille	Bacillaceae
Genre	*Bacillus*
Groupe d'espèces	*subtilis*
Espèce	*amyloliquefaciens*
Souche	FZB24
Renseignements sur l'état des brevets	Aucun brevet n'est détenu par le demandeur au Canada.
Pureté minimale de la matière active	Matière active de qualité technique (MAQT) : $2{,}0 \times 10^{11}$ unités formatrices de colonies (UFC)/g Préparation commerciale : $1{,}0 \times 10^{10}$ UFC/g
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale et/ou économique	La MAQT ne contient pas d'impureté ou de microcontaminant figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques. Le produit doit satisfaire à des normes en matière de libération de contaminants microbiologiques. D'après ce que l'on sait, la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* ne produit aucun métabolite secondaire toxique (voir la section 3.0).

[1] Explorateur de taxonomie à l'adresse www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de la préparation commerciale

Matière active de qualité technique : produit technique Taegro et préparation commerciale Taegro

Propriété	Produit technique Taegro	Taegro
État physique	Solide	Solide
Couleur	Beige	Beige
Odeur	Acide	Carbonyle
pH (1 % p/v)	6,9	6,6
Masse volumique apparente	0,62 g/ml	0,718 g/ml
Garantie	$2,0 \times 10^{11}$ UFC/g; 79,9 % p/p	$1,0 \times 10^{10}$ UFC/g; 13,0 % p/p
Pouvoir corrosif	Aucun	Aucun
Teneur en eau	4,4 à 10,3 %	7,7 à 9,5 %

1.3 Mode d'emploi

Selon la culture ciblée, l'application à titre préventif de Taegro doit se faire par pulvérisation foliaire, par bassinage ou par pulvérisation dirigée vers la base de la plante. Les applications doivent être effectuées à intervalles de 7 jours lorsque les conditions sont propices à l'apparition de la maladie.

1.4 Mode d'action

Il a été rapporté que la souche FZB24 *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* exerce un effet antagoniste sur les champignons pathogènes par antibiose et induction d'une résistance chez la plante hôte.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'identification du microorganisme

L'identification à l'espèce de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* peut se faire par le recours combiné à la caractérisation des morphologies des colonies sur gélose et à la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) pour amplifier le gène codant pour l'ARNr 16S. La souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* présente deux morphologies différentes sur gélose, une morphologie dominante et une morphologie secondaire, ce qui peut aider à distinguer cette souche de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* d'autres souches présentes naturellement dans l'environnement. L'amplification par PCR du gène codant pour l'ARNr 16S est une méthode valable pour l'identification à l'espèce des microorganismes.

2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches

Des cultures mères de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* sont entreposées à la DSMZ, la banque allemande de microorganismes et de cultures cellulaires, ainsi qu'à la Culture and Patent Culture Collection du United States Agricultural Research Service. Les solutions mères sont congelées à -80 °C.

Les méthodes visant à assurer la pureté des souches ont été décrites de manière satisfaisante dans la méthode de fabrication et dans le programme d'assurance de la qualité.

2.3 Méthodes de détermination de la concentration de microorganismes dans le produit destiné à la fabrication des préparations commerciales

Le titre (UFC/g) de la matière active de qualité technique et des préparations commerciales sera déterminé par numération sur plaque en milieu gélosé.

2.4 Méthodes d'identification et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents

Comme nous l'avons mentionné dans la section 2.1, l'agent microbien de lutte antiparasitaire (AMLA) peut être identifié à l'espèce par le recours combiné à la caractérisation des morphologies des colonies sur gélose et à la PCR pour amplifier le gène codant pour l'ARNr 16S. Ces méthodes peuvent aider à identifier la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*, mais peuvent ne pas suffire pour distinguer cette souche de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* de toutes les autres souches présentes naturellement dans l'environnement. Aucune méthode n'est requise pour quantifier les résidus viables ou non viables de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*. *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* est un microorganisme omniprésent dans la nature qui a été isolé dans un large éventail de milieux. D'après la United Statesd Food and Drug Administration, quelques souches de *B. subtilis* ont été isolées à partir d'échantillons d'aliments mis en cause lors d'intoxications alimentaires; on a montré que ces souches peuvent produire une toxine d'une grande stabilité thermique semblable à une toxine produite par *B. cereus*, un microorganisme pathogène d'origine alimentaire connu. La souche FZB24 de FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* ne produit pas cette toxine. De plus, aucun effet de ce genre n'a été signalé pour ce microorganisme aux États-Unis, où il est homologué depuis 2000. En outre, lorsque la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* a été administrée par voie orale à des rats, aucun signe de toxicité ou de maladie n'a été observé.

2.5 Méthodes d'analyse des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué

Les méthodes d'assurance de la qualité qui seront utilisées pour limiter la contamination microbienne durant la fabrication du produit technique Taegro et de Taegro sont acceptables.

Pendant la fabrication, plusieurs méthodes seront utilisées pour limiter la contamination microbienne dans la MAQT et dans la préparation commerciale. Ces méthodes comprennent les vérifications de la pureté par des techniques microscopiques et par la mise en culture sur milieu gélosé sélectif, la stérilisation de tout le matériel et des milieux de culture et la désinfection du matériel de récupération.

L'absence d'organismes pathogènes pour l'humain et le respect des seuils de contamination microbienne ont été démontrés en soumettant cinq lots de production à un test de détection microbienne faisant appel à des méthodes spécifiques à chaque microorganisme et visant à détecter et à quantifier les contaminants microbiens préoccupants. Les normes de commercialisation applicables aux contaminants microbiens sont conformes aux exigences de l'ARLA et sont adéquates pour garantir que la préparation commerciale est exempte de microorganismes pathogènes pour l'humain et l'animal à des concentrations inacceptables.

Taegro ne contient aucun métabolite toxique et aucun composé dangereux connu.

2.6 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme

Les résultats des essais de stabilité à l'entreposage de deux lots de la MAQT et d'un lot de la préparation commerciale ont montré que ces produits sont stables pendant une période maximale d'un an lorsqu'ils sont entreposés à des températures de 4 °C à 35 °C.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé : toxicité et infectiosité

La revue des ouvrages publiés a révélé que d'autres souches de *B. subtilis* ont été mises en cause dans un certain nombre de cas d'infection chez les êtres humains et ont été identifiées comme l'agent causal d'intoxications alimentaires. On a signalé chez des êtres humains des cas de cellulite postopératoire, de septicémie, de maladie respiratoire, d'endocardite et de pneumonie. Dans bon nombre de cas, l'association de *B. subtilis* n'est pas assez forte pour que ce microorganisme puisse être identifié sans équivoque comme l'agent causal. De plus, le nombre d'infections présumées est extrêmement faible si l'on considère le nombre total de déclarations d'infections bactériennes. Bon nombre de ces cas concernaient des abus de médicaments ou des patients très affaiblis. Comme *B. subtilis* est omniprésent dans l'environnement, on s'attend à le retrouver parfois en association avec d'autres microorganismes dans des cas d'infection. Seules les personnes traitées avec des médicaments immunodépresseurs semblent vulnérables à l'infection par *B. subtilis*. Pour ce qui est des infections d'origine alimentaire, la United States Food and Drug Administration a signalé que certaines souches de *B. subtilis* avaient été isolées dans des aliments mis en cause lors d'intoxications alimentaires. Cependant, ces souches démontraient la capacité de produire une toxine d'une grande stabilité thermique qui pourrait être similaire à la vomitoxine produite par *B. cereus*, un microorganisme pathogène d'origine alimentaire connu. La souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* ne produit pas cette toxine. De plus, aucune maladie de ce genre n'a été signalée pour ce microorganisme aux États-Unis, où il est homologué pour utilisation sur les cultures depuis 2000.

Chez les autres mammifères, *B. subtilis* a été mis en cause dans des cas de mastite bovine et de troubles de la reproduction chez la chèvre. Dans le cas de la mastite bovine, on n'a pas pu exclure *B. subtilis* comme agent causal. Chez les chèvres présentant des problèmes de reproduction, on a trouvé une corrélation entre des charges bactériennes élevées dans les vagins infectés et des symptômes cliniques. Cependant, *B. subtilis* isolé des tissus infectés ne s'est pas avéré pathogène pour la souris blanche suisse.

Des rapports mentionnent que *B. subtilis* produit de petits peptides et peptidolipides antibiotiques agissant principalement contre les bactéries Gram positif, mais aussi contre les bactéries Gram négatif, les levures et les champignons, notamment des peptidolipides intracellulaires (mycosubtiline), des peptidolipides cycliques extracellulaires (facteur *Aspergillus*, bacillomycine A/B/D/F/L/R/S, eumycine, fengycine, iturine A et toximycine) et des peptides cycliques extracellulaires (chætomacine, fongistatine, mycobacilline et facteur *Rhizoctonia*). On rapporte une activité hémolytique pour certains peptidolipides.

L'ARLA a examiné en détail la base de données toxicologiques sur la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*. La base de données sur la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* est complète (voir l'annexe I) et comprend les études toxicologiques in vivo sur des animaux de laboratoire (toxicité et pathogénicité aiguës par voie orale et par inhalation, infectiosité aiguë par voie intraveineuse, toxicité et irritation cutanées aiguës, sensibilisation cutanée et irritation oculaire) exigées pour l'évaluation des risques pour la santé, études qui ont été effectuées en suivant des protocoles internationalement reconnus et les bonnes pratiques de laboratoire. Une demande d'exemption de la présentation d'une étude de l'incidence de l'hypersensibilité a été jugée acceptable, car l'ARLA considère que tous les AMLA présentent un potentiel de sensibilisation. Les renseignements disponibles pour caractériser le potentiel d'irritation de la préparation commerciale étant suffisante, aucune étude sur l'irritation cutanée et l'irritation oculaire provoquées par la préparation commerciale ne sera nécessaire.

Les données sont d'une grande qualité scientifique, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser la toxicité et l'infectiosité de l'AMLA et de la préparation commerciale.

Dans l'étude de pathogénicité et de toxicité aiguës par voie orale, aucune toxicité significative n'a été observée chez des rats CD après l'administration par gavage de $1,3 \times 10^8$ UFC (unités formatrices de colonies)/animal de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*. La substance à l'essai était complètement éliminée de tous les tissus au jour 7. Selon les résultats de cette étude, la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* est d'une faible toxicité chez le rat lorsqu'elle est administrée par voie orale.

Dans l'étude de pathogénicité et de toxicité par inhalation, aucune toxicité significative n'a été observée chez des rats CD après l'administration intratrachéale d'un volume de 0,1 ml d'une suspension de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* équivalant à au moins $1,4 \times 10^8$ UFC viables/animal. On n'a observé aucune mortalité et aucun signe clinique de toxicité liée au traitement. La présence de la substance à l'essai a été observée dans les poumons et dans les ganglions lymphatiques afférents des animaux mâles et femelles du groupe expérimental tous les jours où elle a été mesurée (jours 0, 7, 21 et 35) ainsi que dans d'autres tissus comme le foie, les reins et la rate. La substance à l'essai était complètement éliminée de tous les tissus au jour 7, sauf en ce qui concerne les poumons et les ganglions lymphatiques afférents. Bien que l'on n'ait pas obtenu de clairance complète, un schéma de clairance bien précis des reins, du foie et de la rate a été établi. Selon les résultats de cette étude, la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* a une toxicité faible et n'est ni infectante ni pathogène chez le rat lorsqu'elle est administrée par inhalation.

Dans l'étude de l'infectiosité par voie intraveineuse, on n'a constaté aucune mortalité et aucun signe clinique de toxicité liée au traitement chez des rats CD après l'injection d'une dose unique d'un volume de 0,5 ml d'une suspension de la souche FZB24 de *B. subtilis* var.

amyloliquefaciens équivalant à au moins $1,0 \times 10^7$ UFC/animal. La substance à l'essai était complètement éliminée de tous les tissus au jour 35, à l'exception de la rate chez les femelles du groupe expérimental, où sa présence était encore détectée. Aucune anomalie n'a été notée à l'autopsie. Selon les résultats de cette étude, la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* a une toxicité faible et n'est ni infectante ni pathogène chez le rat lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse.

Dans l'étude de toxicité aiguë par voie cutanée, on n'a constaté aucune mortalité et aucun signe clinique de toxicité liée au traitement, à part une irritation sévère, chez les lapins exposés pendant 24 heures à la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT; $3,7 \times 10^{12}$ UFC/g) à une dose de 2 000 mg/kg poids corporel (p. c.; équivalent à 1,5 à 2×10^{12} UFC/animal) sur environ 10 % de la surface corporelle. Durant toute l'étude, on a observé chez tous les animaux des érythèmes, des œdèmes et des escarres aux endroits où la substance était appliquée. Un érythème sévère a été observé chez tous les animaux aux jours 3 à 7 et un œdème très léger à sévère a été observé chez quatre animaux au jour 3. Au jour 11, les signes d'irritation cutanée avaient disparu chez tous les animaux. Selon les résultats de cette étude, la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* a une toxicité faible chez le lapin lorsqu'elle est administrée par voie cutanée et est considérée comme très irritante pour la peau chez le lapin.

Dans l'étude d'irritation primaire par voie cutanée, aucun signe d'irritation cutanée n'a été observé chez les lapins exposés par voie cutanée pendant 4 heures à une dose unique de 0,5 g de la substance à l'essai sous forme granulaire ($7,0 \times 10^{10}$ UFC/g) et à une dose unique d'un volume de 0,5 ml d'une suspension à 1,5 % p/v de la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT), appliquées séparément en deux sites différents (aire de chaque site d'essai : 6 cm^2) sous occlusion sur un côté de la région dorsale rasée de chaque animal. L'ARLA n'a pas exigé d'étude d'irritation cutanée pour la MAQT.

Dans l'étude de toxicité aiguë par voie cutanée portant sur la préparation commerciale, on n'a constaté aucune mortalité et aucun signe clinique de toxicité liée au traitement autre que l'irritation chez les lapins (5/sexe) exposés pendant 24 heures à la préparation commerciale à une dose de 2 000 mg/kg p.c. sur environ 10 % de la surface corporelle (souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*; 1,7 à $2,3 \times 10^{11}$ UFC/animal) sous occlusion. Durant l'étude, on a observé des érythèmes, des œdèmes et des escarres. Au jour 8, l'irritation cutanée avait disparu chez tous les animaux. Selon les résultats de cette étude, la préparation commerciale a une toxicité faible chez le lapin lorsqu'elle est administrée par voie cutanée et est considérée comme très irritante pour la peau chez le lapin.

Pour ces produits, tant la MAQT que la préparation commerciale doivent être classées dans la catégorie des substances modérément irritantes pour la peau, même si aucune irritation n'a été observée dans l'étude d'irritation cutanée effectuée sur la MAQT. Cet écart apparent par rapport à la pratique normale consistant à s'appuyer sur les résultats de l'étude d'irritation cutanée s'explique par l'irritation sévère notée dans les études de toxicité cutanée (exposition pendant 24 heures) dans le cas tant de la MAQT que de la préparation commerciale. Par conséquent, les mots indicateurs « AVERTISSEMENT : IRRITANT POUR LA PEAU » doivent figurer sur l'aire d'affichage principale des étiquettes de la MAQT et de la préparation commerciale afin de mettre les utilisateurs en garde contre le risque d'irritation après une exposition directe.

L'étude d'irritation oculaire n'a été requise ni pour la MAQT, ni pour la préparation commerciale. D'après les études publiées, la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* est irritante pour les yeux chez le lapin et est classée par l'EPA dans la catégorie de toxicité II en ce qui concerne l'irritation oculaire. Compte tenu de cette information, la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* est considérée comme modérément irritante pour les yeux et les mots indicateurs « AVERTISSEMENT : IRRITANT POUR LES YEUX » doivent figurer sur l'aire d'affichage principale des étiquettes de la MAQT et de la préparation commerciale afin de mettre les utilisateurs en garde contre le risque d'irritation après une exposition directe.

Une demande d'exemption de la présentation d'une étude de l'incidence de l'hypersensibilité a été faite, s'appuyant sur la justification selon laquelle aucun incident à l'origine d'un effet nocif n'avait été signalé chez les chercheurs ou les travailleurs qui fabriquent, manipulent ou appliquent le produit technique Taegro ou Taegro. Toutefois, l'information présentée sur l'absence d'incidents à l'origine d'un effet nocif ne garantit pas que ce produit n'aura pas d'effets hypersensibilisants dans la population générale. L'ARLA considère que tous les microorganismes contiennent des substances pouvant déclencher des réactions d'hypersensibilité. Par conséquent, les mots indicateurs « SENSIBILISANT POTENTIEL » doivent figurer sur l'aire d'affichage principale des étiquettes de la MAQT et de la préparation commerciale. La mise en garde « Peut entraîner une sensibilisation » doit également figurer sur ces étiquettes.

Le profil de toxicité observé dans les études de niveau 1 (toxicité et infectiosité aiguë par voies orale, respiratoire et intraveineuse) ne nécessite pas d'études de niveau supérieur sur la toxicité subchronique et chronique.

La matière active, la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*, n'est pas reconnue pour être pathogène chez l'humain ni pour perturber le système endocrinien. Aucune étude publiée ne laisse croire que *B. subtilis* peut nuire au système endocrinien des animaux. Les études présentées sur la toxicité et l'infectiosité chez les rongeurs indiquent qu'après exposition par voie respiratoire ou orale, le système immunitaire demeure intact et est en mesure de réagir face à l'AMLA et de l'éliminer. D'après le poids de la preuve des données disponibles, on ne prévoit aucun effet nocif de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* sur le système endocrinien ou immunitaire.

3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle et occasionnelle

3.2.1 Exposition professionnelle

Les préposés à l'application, au mélange et au chargement ainsi que les utilisateurs qui manipulent le produit conformément au mode d'emploi peuvent y être exposés, principalement par contact avec la peau, les yeux et par inhalation, le contact cutané et l'inhalation étant les principales sources d'exposition. Puisque la peau intacte fait office de barrière naturelle contre la pénétration des microbes dans l'organisme humain, l'absorption cutanée ne peut survenir qu'en présence de lésions cutanées ou si le microorganisme est un agent pathogène doté de mécanismes de pénétration ou d'infection de la peau, ou encore, si des métabolites susceptibles d'être absorbés par la peau étaient produits. *Bacillus subtilis* n'a toutefois pas été défini comme un agent pathogène lorsqu'il se trouve en présence de lésions cutanées, et rien n'indique qu'il peut pénétrer la peau intacte de personnes en bonne santé ou produire un métabolite secondaire

toxique qui pourrait être absorbé par voie cutanée. De plus, les études de toxicité cutanée chez l'animal n'ont mis en évidence aucun signe de toxicité générale de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* et de Taegro.

Les études de toxicité portant sur la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* n'ont mis en évidence aucune toxicité ou infectiosité lorsqu'elle est administrée par voie orale, cutanée ou respiratoire. L'étude sur la toxicité et l'irritation par voie cutanée présentée à l'appui de la préparation commerciale a mis en évidence une possibilité d'irritation cutanée et les renseignements publiés indiquent que la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* est irritante pour les yeux. Par conséquent, il doit être indiqué sur l'étiquette que l'on doit éviter tout contact de la préparation commerciale avec la peau et les yeux et porter les vêtements et l'équipement de protection individuelle appropriés, par exemple des gants à l'épreuve de l'eau et un dispositif de protection oculaire, dans le but de réduire les risques liés à l'exposition professionnelle.

Si la toxicité cutanée et la toxicité par inhalation sont considérées comme minimes dans le cadre de l'utilisation proposée de la préparation commerciale, l'ARLA part du principe que tous les microorganismes contiennent des substances qui peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, peu importe les résultats obtenus lors des épreuves de sensibilisation. Les mesures d'atténuation des risques comme le port d'un équipement de protection individuelle, y compris des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon long, des lunettes protectrices, un appareil respiratoire approuvé par le NIOSH (doté d'un filtre N-95, P-95, R-95 ou HE), ainsi que des chaussures et des chaussettes, doivent être respectées pour réduire au minimum les risques d'exposition et protéger les préposés à l'application, au mélange et au chargement ainsi que les utilisateurs qui sont susceptibles d'être exposés.

Les mises en garde figurant sur l'étiquette, les restrictions et les mesures de réduction des risques sont adéquates pour protéger les utilisateurs de Taegro. Par ailleurs, on ne prévoit aucun risque lié à l'exposition professionnelle à ce produit.

3.2.2 Exposition occasionnelle

L'ARLA estime que, globalement, l'exposition occasionnelle ne posera aucun risque excessif étant donné le profil de faible toxicité et la pathogénicité de l'AMLA, en supposant que les mises en garde sur l'étiquette soient respectées par les spécialistes de la lutte antiparasitaire qui utilisent Taegro.

L'étiquette de la préparation commerciale précise que le produit ne doit pas être appliqué sur le gazon en plaque et dans les aires résidentielles et récréatives. L'exposition occasionnelle par voie cutanée des adultes, des nourrissons et des enfants et les risques pour ces populations sont donc minimes. Comme les sites d'utilisation sont agricoles, l'exposition des nourrissons et des enfants dans les écoles, les résidences et les garderies sera probablement très faible, voire inexistante. Par conséquent, on s'attend à ce que le risque pour la santé des nourrissons et des enfants soit négligeable.

3.3 Déclarations d'incident lié à la santé humaine et animale

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA les incidents, y compris les effets nocifs pour la santé ou l'environnement, dans des délais prescrits. On peut consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada pour obtenir des renseignements concernant les déclarations d'incident. On a effectué une recension des incidents concernant la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* déclarés au Canada et aux États-Unis.

En date du 14 septembre 2012, aucun incident lié à la santé ou à l'environnement concernant les produits contenant la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* n'avait été signalé à l'ARLA ou fait l'objet d'un résumé par l'EPA ou le California Department of Pesticide Regulation (CDPR).

3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire

3.4.1 Aliments

On ne s'attend pas à ce que l'utilisation proposée de Taegro, c'est-à-dire le bassinage des plantules ou des boutures fraîchement enracinées et la pulvérisation foliaire des cultures, pose un risque d'exposition par le régime alimentaire à la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*, car les bactéries telles que *B. subtilis* sont omniprésentes dans la plupart des milieux terrestres.

Bien que le profil d'emploi proposé puisse donner lieu à une certaine exposition par le régime alimentaire et à la possibilité de la présence de résidus à l'intérieur ou à la surface des produits agricoles, on s'attend à ce que le risque pour la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, et pour les animaux soit négligeable à nul, car la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* n'a manifesté aucune pathogénicité, aucune infectiosité et aucune toxicité par voie orale à la dose maximale utilisée dans l'étude de toxicité aiguë par voie orale de niveau 1. De plus, compte tenu de la faible toxicité de l'AMLA et de l'absence d'indications d'infectiosité, de toxicité ou de pathogénicité chez les animaux de laboratoire traités lors des études de toxicité et d'infectiosité aiguës par voie orale et respiratoire et par injection sous-cutanée, les études de niveau supérieur sur l'exposition chronique et subchronique par le régime alimentaire ne sont pas nécessaires. Il n'y a donc pas à s'inquiéter de risques chroniques liés à l'exposition par le régime alimentaire pour la population générale et pour les sous-populations sensibles comme les nourrissons et les enfants.

3.4.2 Eau potable

On considère qu'il est très peu probable que l'utilisation de Taegro en serre ou en plein champ soit à l'origine de l'introduction de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* dans les milieux aquatiques environnants ou les eaux de ruissellement.

On n'entrevoit aucun risque engendré par l'exposition à ce microorganisme par l'eau potable car, d'une part, cette exposition sera minime et, d'autre part, aucun effet nocif n'a été observé dans les études de toxicité aiguë par voie orale et d'infectiosité de niveau 1. Il est indiqué sur l'étiquette de la préparation commerciale que les utilisateurs doivent veiller à ne pas contaminer

les sources d'approvisionnement en eau d'irrigation et en eau potable lors du nettoyage de l'équipement ou de l'élimination des déchets. Il est également demandé aux utilisateurs de prévenir le rejet des effluents et des eaux de ruissellement en provenance de serres où ce produit est présent dans les lacs, les cours d'eau, les étangs et les autres plans d'eau. De plus, on s'attend à ce que le traitement de l'eau potable par les municipalités réduise le transfert de résidus à l'eau potable. Par conséquent, le potentiel d'exposition à la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* par les eaux de surface et l'eau potable est négligeable.

3.4.3 Risques alimentaires aigus et chroniques pour les sous-populations sensibles

Il n'est habituellement pas possible de calculer des doses aiguës de référence (DARf) et des doses journalières admissibles (DJA) pour prédire les effets aigus et à long terme des agents microbiens sur la population générale ou les sous-populations potentiellement sensibles, particulièrement les nourrissons et les enfants. La méthode de la dose unique (dose de risque maximal) dans les essais sur les AMLA est suffisante pour effectuer une évaluation générale raisonnable du risque si aucun effet nocif significatif (c'est-à-dire, aucun critère d'effet toxicologique préoccupant en matière de toxicité, d'infectiosité ou de pathogénicité aiguë) n'est constaté dans les essais de toxicité et d'infectiosité aiguës. Étant donné l'information disponible et les données existant sur les risques, l'Agence conclut que la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* présente une toxicité faible et n'est ni pathogène, ni infectante pour les mammifères et que les nourrissons et les enfants ne sont sans doute pas plus sensibles à cet AMLA que la population en général. Ainsi, il n'y a pas d'effet de seuil préoccupant et il n'est donc pas nécessaire d'effectuer des études approfondies (doses multiples) ou d'appliquer des facteurs d'incertitude pour tenir compte de la variabilité au sein d'une même espèce et entre les espèces, des facteurs de sécurité ou des marges d'exposition. Enfin, de nombreuses études ne s'appliquent pas pour cet AMLA. On peut citer l'analyse détaillée des profils de consommation alimentaire des nourrissons et des enfants, l'étude de la sensibilité particulière des nourrissons et des enfants aux effets de l'AMLA (y compris les effets neurologiques de l'exposition prénatale ou postnatale) et l'étude des effets cumulatifs de l'AMLA et d'autres microorganismes homologués ayant le même mécanisme de toxicité sur les nourrissons et les enfants. Pour ces raisons, l'ARLA n'a pas utilisé de méthode fondée sur la marge d'exposition (marge de sécurité) pour évaluer les risques liés à la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* pour la santé humaine.

3.5 Limites maximales de résidus

Dans le cadre du processus d'évaluation préliminaire à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus qui pourrait demeurer sur un aliment lorsqu'un pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Une limite maximale de résidus (LMR) correspondant à cette quantité maximale de résidus attendue est alors fixée, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, aux fins des dispositions en matière de falsification de la *Loi sur les aliments et drogues*. Santé Canada fixe les LMR en se fondant sur des critères scientifiques afin de s'assurer de la salubrité des aliments consommés par les Canadiens.

Bacillus subtilis est un organisme omniprésent dans la plupart des milieux terrestres. On s'attend également à la présence de résidus de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* sur les cultures vivrières traitées, au moment de leur récolte, car la matière active est constituée

d'endospores, qui sont beaucoup plus persistantes dans l'environnement que les cellules végétatives. Par conséquent, l'Agence a adopté une approche fondée sur les dangers pour déterminer s'il était nécessaire de fixer une LMR pour ce microorganisme. Compte tenu de l'absence d'effets toxiques et pathogènes observée dans les études de toxicité aiguë et d'infectiosité (en particulier l'étude par voie orale) et du fait que la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* n'est pas reconnue pour produire des toxines touchant les mammifères, on s'attend à ce que les risques attribuables à l'exposition par le régime alimentaire soient faibles. De plus, la probabilité que des résidus contaminent des sources d'approvisionnement en eau potable est négligeable, sinon nulle. Par conséquent, l'ARLA a établi qu'il n'est pas nécessaire de fixer une LMR pour la souche FZB24 de *B. subtilis* var *amyloliquefaciens*.

Les États-Unis n'exigent pas de tolérance alimentaire pour la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*.

3.6 Exposition globale

D'après les données expérimentales soumises sur la toxicité et l'infectiosité et les autres renseignements pertinents dont dispose l'ARLA, on peut conclure avec une certitude raisonnable que l'exposition globale aux résidus de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* ne posera aucun risque pour la population canadienne en général, y compris les nourrissons et les enfants, pourvu que cet AMLA soit utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. L'exposition globale regroupe toutes les expositions alimentaires prévues (aliments et eau potable) et toute autre exposition non professionnelle (par contact cutané et par inhalation) pour lesquelles il existe des données fiables. L'exposition de la population générale par contact cutané et par inhalation sera très faible, car ce produit est destiné à être utilisé sur des sites agricoles et qu'il n'est pas autorisé sur le gazon en plaque et dans les aires résidentielles ou récréatives. De plus, on ne signale que de rares effets nocifs de l'exposition à *B. subtilis* présent dans l'environnement. Même si l'utilisation de Taegro causait une augmentation de l'exposition à ce microorganisme, il ne devrait pas y avoir d'augmentation du risque pour la santé humaine.

3.7 Effets cumulatifs

L'ARLA a examiné les données existantes concernant les effets cumulatifs des résidus de l'AMLA et d'autres substances ayant un mécanisme de toxicité semblable, y compris les effets cumulatifs sur les nourrissons et les enfants. L'ARLA n'a pas connaissance d'autres microorganismes ou substances qui ont un mécanisme de toxicité semblable à celui de cet AMLA, outre les souches de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* naturellement présentes dans l'environnement. On ne prévoit pas d'effets cumulatifs si des résidus de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* interagissent avec des souches apparentées de cette espèce microbienne.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Le demandeur n'a présenté aucune étude portant sur le comportement et le devenir dans l'environnement de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*. Les données sur le devenir dans l'environnement (niveaux II et III) ne sont normalement pas requises au niveau I;

elles deviennent nécessaires lorsqu'on observe des effets toxicologiques significatifs chez des organismes non ciblés dans les essais de niveau I.

Bacillus subtilis est une bactérie aérobie Gram positif en forme de bâtonnet, mobile (flagelles péritriches), qui est omniprésente dans la nature. *Bacillus subtilis* se retrouve communément dans le sol et dans la litière végétale, où il joue un rôle important dans le cycle biologique du carbone et de l'azote. On retrouve également *B. subtilis* dans différents autres habitats tels que l'eau douce, l'eau de mer polluée, les sédiments abyssaux, les aliments, le lait, les produits pharmaceutiques, etc., en général à cause de la contamination de l'environnement (c'est-à-dire par le sol, la poussière ou le matériel végétal colonisé). On considère que l'habitat principal de *B. subtilis* (y compris la variété *amyloliquefaciens*) est le sol. Cette espèce produit communément des protéases et d'autres enzymes qui décomposent différentes macromolécules nécessaires à la croissance. Dans des conditions environnementales défavorables, *B. subtilis* produit une endospore qui lui permet de survivre dans des conditions de chaleur et de dessiccation extrêmes.

Selon l'utilisation proposée de Taegro, la concentration prévue dans l'environnement (CPE) après une application directe dans l'eau est de $4{,}55 \times 10^5$ UFC/L si l'on utilise la dose maximale recommandée de 364 g/ha.

4.2 Effets sur les espèces non ciblées

L'ARLA utilise une approche à quatre niveaux pour l'étude des antiparasitaires microbiens dans l'environnement. Les études de niveau I sont des études de toxicité aiguë portant sur un maximum de sept grands groupes taxonomiques d'organismes non ciblés, qui sont exposés à une dose représentant un danger maximal ou à une concentration maximale de provocation (CMP) de l'AMLA. La CMP est généralement obtenue à partir de la quantité disponible d'AMLA ou de sa toxine que l'on prévoit après application à la dose maximale recommandée multipliée par un certain facteur de sécurité. Les études de niveau II sont des études du devenir dans l'environnement (persistance et dispersion), ainsi que des études de toxicité aiguë additionnelles de l'AMLA. Les études de niveau III sont des études de toxicité chronique, c'est-à-dire des études sur le cycle de vie et des études de toxicité approfondies, par exemple pour établir la CL_{50} ou la DL_{50}. Les études de niveau IV sont des études expérimentales sur le terrain portant sur la toxicité et le devenir qui sont nécessaires pour déterminer s'il y a des effets nocifs dans des conditions d'utilisation réelles.

Le type d'évaluation des risques pour l'environnement effectuée sur les AMLA varie selon le niveau nécessaire d'après les résultats des essais réalisés. Pour de nombreux AMLA, les études de niveau I sont suffisantes pour évaluer les risques pour l'environnement. Les études de niveau I sont conçues pour simuler les scénarios les plus pessimistes, où les conditions d'exposition sont considérablement plus élevées que les concentrations prévues dans l'environnement. L'absence d'effets nocifs observés dans les études de niveau I est interprétée comme un risque minimal pour le groupe des organismes non ciblés. Toutefois, il deviendra nécessaire de procéder à des études des niveaux supérieurs si l'on observe des effets nocifs significatifs sur les organismes non ciblés lors des études du niveau I. Ces études fournissent des renseignements additionnels qui permettent à l'ARLA d'évaluer de manière plus précise les risques pour l'environnement. À défaut d'études adéquates sur le devenir dans l'environnement ou d'études sur le terrain, on peut effectuer une évaluation préliminaire des risques afin de déterminer si l'AMLA est susceptible de constituer un risque pour un groupe d'organismes non ciblés. L'évaluation préliminaire des

risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, application directe à la dose maximale d'application) et à des paramètres d'évaluation sensibles. On calcule un quotient de risque (QR) en divisant l'exposition estimée par une valeur de toxicité appropriée (QR = exposition/toxicité) et on compare ensuite le quotient de risque au niveau préoccupant (NP).

Si le quotient de risque de l'évaluation préliminaire est inférieur au niveau préoccupant, on considère que le risque est négligeable et ne nécessite aucune caractérisation additionnelle. Si le quotient de risque de l'évaluation préliminaire est supérieur ou égal au niveau préoccupant, on procède alors à une évaluation approfondie du risque pour préciser celui-ci. L'évaluation approfondie prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes (résultats des études sur le devenir dans l'environnement et des études sur le terrain). L'évaluation du risque peut se poursuive d'une manière de plus en plus précise jusqu'à ce que le risque ait été bien caractérisé et qu'aucune autre précision ne puisse être obtenue.

4.2.1 Effets sur les organismes terrestres

Plusieurs études ont été présentées pour traiter des risques posés par l'AMLA pour les organismes terrestres non ciblés. Ces études portaient sur des espèces aviaires, des arthropodes terrestres et des invertébrés autres que les arthropodes.

La toxicité et la pathogénicité aiguës par voie orale de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* chez le colin de Virginie (*Colinus virginianus*) ont été évaluées pendant 30 jours conformément aux lignes directrices de l'OCSPP de l'EPA sur les essais portant sur les pesticides microbiens (« Microbial Pesticide Test Guideline 885.4050, *Avian Oral, Tier I* »). La souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT) a été administrée à un groupe d'oiseaux (30 oiseaux) par gavage à raison de 10 ml/kg de poids corporel (équivalent à 1×10^{12} UFC/kg p.c.) pendant cinq jours consécutifs. D'autres groupes (10 oiseaux/groupe) ont été traités de manière similaire avec de la MAQT inactivée et de l'eau stérile à raison de 10 ml/kg p.c. et ont servi de groupes témoins atténué et négatif. La DL_{50} aiguë par voie orale après 30 jours était supérieure à 10 ml/kg p.c. ou 1×10^{12} UFC/kg p.c. pendant cinq jours consécutifs et la dose sans effet observé (DSEO) était de 10 ml/kg p.c. ou 1×10^{12} UFC/kg p.c. pendant cinq jours consécutifs. Aucun effet attribuable au traitement n'a été observé. Aucun signe de pathogénicité ou d'infectiosité n'a été constaté. Cette étude de toxicité et de pathogénicité est jugée acceptable et répond aux exigences des lignes directrices concernant les études de toxicité et de pathogénicité par voie orale chez les espèces aviaires.

Dans une étude de toxicité et de pathogénicité alimentaires de 29 jours, des abeilles domestiques (*Apis mellifera*; 170 abeilles) adultes ont reçu la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT) dans une suspension de sucrose à 30 % p/v et d'eau distillée à raison de 1×10^5 UFC/abeille, conformément aux lignes directrices de l'OCSPP de l'EPA sur les essais portant sur les pesticides microbiens (« Microbial Pesticide Test 885.4380, *Honeybee Testing, Tier I* »). Un autre groupe (175 abeilles) n'a pas été traité et a servi de groupe témoin négatif. Au jour 29, l'étude a pris fin après la mort de toutes les abeilles incluses dans l'étude. Aucune différence statistiquement significative de mortalité n'a été enregistrée entre les groupes et aucun symptôme de toxicité n'a été observé dans le groupe traité durant la période de l'étude. Cette étude de toxicité et de pathogénicité est jugée acceptable et répond aux exigences des lignes directrices concernant les études chez les arthropodes terrestres.

Dans une étude de toxicité et de pathogénicité alimentaires de 20 jours, des larves d'abeille domestique (*Apis mellifera*; âgées de 2 à 3 jours; 80 larves) ont reçu la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT) dans une suspension de sucrose à 30 % p/v et d'eau distillée à raison de 6×10^3 UFC/larve, conformément aux lignes directrices de l'OCSPP de l'EPA sur les essais portant sur les pesticides microbiens (« Microbial Pesticide Test 885.4380, *Honeybee Testing, Tier I* »). D'autres groupes (80 larves/groupe) ont été traités de manière similaire avec soit 500 parties par million (ppm) d'arséniate de potassium dans du sucrose à 30 %, soit du sucrose à 30 % seul, et ont servi de groupes témoins positif et négatif respectivement. Sept jours après le traitement, on a démonté les cadres traités des ruches et on a observé la disparition ou l'operculation des larves. L'essentiel de la mortalité larvaire s'est produit durant cette période d'observation. La mortalité chez les larves ayant reçu du sucrose à 30 % seul, la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* dans du sucrose à 30 % et 500 ppm d'arséniate de potassium dans du sucrose à 30 % était respectivement de 6,25 %, 7,5 % et 60,0 %. L'émergence des abeilles adultes a commencé 13 jours après le traitement et s'est poursuivie jusqu'au jour 20. À la fin de l'étude, dans chacun des groupes ayant reçu 500 ppm d'arséniate de potassium dans du sucrose à 30 % et du sucrose à 30 % seul, on n'a retrouvé qu'une abeille operculée et complètement développée dans son alvéole, mais morte. Toutes les autres abeilles ont émergé de leur alvéole sous leur forme adulte. Aucune différence statistiquement significative de mortalité n'a été enregistrée entre les groupes ayant reçu la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* dans du sucrose à 30 % ou du sucrose à 30 % seulement. Aucun symptôme de toxicité n'a été observé dans le groupe traité durant la période de l'étude. Cette étude de toxicité et de pathogénicité est jugée acceptable et répond aux exigences des lignes directrices concernant les études chez les arthropodes terrestres.

La toxicité aiguë de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* chez le ver de terre (*Eisenia fetida*) a été évaluée pendant une période de 14 jours, conformément à la Ligne directrice de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) pour les essais de produits chimiques n° 207, *Ver de terre, essais de toxicité aiguë*. Les vers de terre ont été exposés à cinq concentrations de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT), à savoir 130, 216, 360, 600 et 1 000 mg/kg de sol artificiel en poids sec (équivalent à $7,8 \times 10^{10}$, $1,3 \times 10^{11}$, $2,2 \times 10^{11}$, $3,6 \times 10^{11}$ et 6×10^{11} UFC/kg de sol artificiel). On a évalué simultanément un groupe témoin négatif et un groupe témoin atténué (1 000 mg/kg de sol artificiel). Aucun effet attribuable au traitement n'a été observé. La CL_{50} aiguë par voie orale après 14 jours était supérieure à 1 000 mg/kg de sol artificiel, c'est-à-dire supérieure à 6×10^{11} UFC/kg de sol artificiel et la concentration sans effet observé (CSEO) était de 1 000 mg/kg de sol artificiel ou 6×10^{11} UFC/kg de sol artificiel. Cette étude chez le ver de terre est jugée acceptable à titre d'étude de toxicité seulement.

Le demandeur a présenté des demandes d'exemption relatives à la présentation d'études sur l'exposition par inhalation chez les oiseaux, ainsi que sur la toxicité pour les mammifères sauvages et pour les plantes terrestres en expliquant qu'aucun effet nocif apparent n'a été observé dans les études de toxicité aiguë chez les mammifères et qu'aucun signalement de pathogénicité chez les plantes de *B. subtilis* ou de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* n'avait été relevé par l'EPA après une recherche de la littérature publiée dans les bases de données Agricola, Current Contents et Science Direct. Des recensions documentaires similaires effectuées par l'ARLA en utilisant les mots-clés « bacillus amyloquefaciens » et « bacillus subtilis » ont permis de trouver de nombreux rapports d'activité

antifongique et antimicrobienne, des rapports isolés d'activité mousticide et nématocide ainsi que des cas d'infection chez les mammifères (comme la mastiute chez les bovins) et de certains troubles de la reproduction chez la chèvre. À l'exception des effets nocifs pour les microorganismes, les rapports d'effets nocifs sont très rares, compte tenu de l'omniprésence dans l'environnement de cette bactérie. *Bacillus subtilis* n'est pas considéré comme étant pathogène pour les mammifères et, d'après les données présentées à la section 4.0, il a été déterminé que la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT) n'était ni toxique, ni pathogène pour les mammifères par les voies orale, respiratoire, intraveineuse et cutanée. Si l'AMLA peut avoir des effets nocifs sur les microorganismes non ciblés, on ne s'attend pas à ce que ses effets puissent toucher des espèces microbiennes revêtant de l'importance d'un point de vue environnemental ou économique ou des processus biogéochimiques à médiation microbiologique revêtant de l'importance d'un point de vue environnemental ou économique, puisqu'il s'agit d'un élément constitutif normal du sol et des plantes.

D'après toutes les données et tous les renseignements disponibles sur les effets de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* sur les organismes terrestres non ciblés, il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage aux oiseaux, aux mammifères sauvages, aux arthropodes terrestres, aux invertébrés terrestres autres que les arthropodes, aux plantes terrestres et aux microorganismes ne résultera de l'utilisation proposée de Taegro.

4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques

Plusieurs études ont été présentées pour traiter des risques posés par l'AMLA pour les organismes aquatiques non ciblés. Ces études portaient sur des espèces de poissons, des arthropodes aquatiques et des algues.

Dans une étude de toxicité et de pathogénicité de 30 jours, des truites arc-en-ciel (*Oncorhyncus mykiss*; âgées d'environ 70 jours; 10 poissons/groupe) juvéniles ont été exposées à la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT) dans des conditions de renouvellement périodique du milieu, conformément aux lignes directrices de l'OCSPP de l'EPA sur les essais portant sur les pesticides microbiens (« Microbial Pesticide Test Guideline 885.4200, *Freshwater Fish Testing, Tier I* »). Les poissons de l'étude ont été exposés à une série géométrique de cinq concentrations d'essai de la MAQT, à la MAQT (inactivée par la chaleur) (groupe témoin atténué) ou n'ont pas été traités (groupe témoin négatif). Les concentrations nominales étaient de $1{,}16 \times 10^9$, $2{,}31 \times 10^9$, $4{,}63 \times 10^9$, $9{,}25 \times 10^9$ et $1{,}85 \times 10^{10}$ UFC/L. On a également donné aux poissons du groupe de traitement par la MAQT des aliments contenant $1{,}85 \times 10^9$ UFC de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*/kg. La concentration de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* atténuée dans le groupe témoin atténué était équivalente à celle de la dose la plus élevée dans le groupe traité avec la MAQT, c'est-à-dire $1{,}85 \times 10^{10}$ UFC/L. Un poisson du groupe témoin atténué est mort au jour 21. Aucune mortalité n'a été observée dans le groupe témoin négatif et dans le groupe traité avec la MAQT. De même, durant l'étude et lors de l'autopsie, on n'a constaté aucun signe de toxicité et aucun autre effet imputable au traitement. La CL_{50} après 30 jours pour la truite arc-en-ciel était supérieure à $1{,}85 \times 10^{10}$ UFC/L et la CSEO était de $1{,}85 \times 10^{10}$ UFC/L. Cette étude de toxicité et de pathogénicité est jugée acceptable et répond aux exigences des lignes directrices concernant les études chez les poissons d'eau douce.

Dans une étude de toxicité et de pathogénicité de 21 jours, des daphnies (*Daphnia magna*; âgées de plus de 24 heures; 20/groupe) ont été exposées à la souche FZB24 de *B. subtilis* var.

amyloliquefaciens (MAQT) dans des conditions de renouvellement périodique du milieu, conformément aux lignes directrices de l'OCSPP de l'EPA sur les essais portant sur les pesticides microbiens (« Microbial Pesticide Test Guideline 885.4240–*Freshwater aquatic invertebrate testing, Tier I* »). Les daphnies ont été exposées à une série géométrique de cinq concentrations d'essai de la MAQT, à la MAQT inactivée par la chaleur) (groupe témoin atténué) ou n'ont pas été traitées (groupe témoin négatif). Les concentrations nominales étaient de $1{,}16 \times 10^9$, $2{,}31 \times 10^9$, $4{,}63 \times 10^9$, $9{,}25 \times 10^9$ et $1{,}85 \times 10^{10}$ UFC/L. La concentration de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* atténuée dans le groupe témoin atténué était équivalente à celle de la dose la plus élevée dans le groupe traité avec la MAQT, c'est-à-dire $1{,}85 \times 10^{10}$ UFC/L. Après 21 jours, la mortalité dans les groupes témoins négatif et atténué était respectivement de 5 % et de 0 %, et toutes les daphnies survivantes semblaient normales et en bonne santé. La mortalité dans les groupes de traitement à raison de $1{,}16 \times 10^9$, $2{,}31 \times 10^9$, $4{,}63 \times 10^9$, $9{,}25 \times 10^9$ et $1{,}85 \times 10^{10}$ UFC/L était respectivement de 5 %, 0 %, 0 %, 0 % et 0 %. Les daphnies adultes des groupes témoins négatif et atténué ont produit en moyenne 5,99 et 6,03 jeunes par jour de reproduction respectivement. Les daphnies des groupes de traitement à raison de $1{,}16 \times 10^9$, $2{,}31 \times 10^9$, $4{,}63 \times 10^9$, $9{,}25 \times 10^9$ et $1{,}85 \times 10^{10}$ UFC/L ont produit en moyenne 6,76, 6,39, 5,72, 4,18 et 1,33 jeunes par jour de reproduction respectivement. L'analyse statistique a montré que la reproduction avait connu une réduction significative dans les groupes traités à raison de $9{,}25 \times 10^9$ et $1{,}85 \times 10^{10}$ UFC/L comparativement au groupe témoin négatif. On a déterminé que les valeurs de la concentration minimale avec effet observé (CMEO) et de la CSEO pour la reproduction étaient de $9{,}25 \times 10^9$ et $4{,}63 \times 10^9$ UFC/L respectivement. La CL_{50} après 21 jours pour la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT) était supérieure à $1{,}85 \times 10^{10}$ UFC/L. L'évaluation préliminaire des risques a été effectuée en utilisant la concentration prévue dans l'environnement (CPE) correspondant à la dose d'utilisation maximale de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* lorsque Taegro est appliqué sur des cultures terrestres (364 g de Taegro/ha ou $3{,}64 \times 10^{12}$ UFC/ha). Le niveau préoccupant n'a pas été dépassé pour les daphnies. Cette étude de toxicité et de pathogénicité est jugée acceptable et répond aux exigences des lignes directrices concernant les études de toxicité et de pathogénicité chez les arthropodes aquatiques.

Dans une étude de toxicité d'une durée de 72 heures, on a étudié l'effet de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT) sur la croissance de l'algue *Scenedesmus subspicatus*, conformément à la Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 201, *Algues d'eau douce et cyanobactéries, essai d'inhibition de la croissance*. On a exposé des cultures d'algues en croissance exponentielle à des concentrations nominales de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* à raison de 1×10^{10}, 5×10^9, 1×10^9 et 1×10^8 UFC/L (facteur de dilution en série de 1,73) et des extraits acellulaires de la MAQT à des taux équivalents à 1×10^{10} et 1×10^8 UFC/L. Pour préparer les extraits acellulaires, on a remis rapidement en température une préparation de spores congelée. Les algues aux différentes concentrations d'essai ne présentaient pas d'anomalie par rapport aux cultures témoins. Toutefois, la croissance des algues était inhibée à des concentrations de 1×10^8 UFC/L et plus. Cet effet inhibiteur sur la croissance n'a pas été observé dans le cas des extraits acellulaires de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*. L'effet inhibiteur sur la croissance observé dans le cas de la MAQT n'est probablement pas imputable à la toxicité de cet agent, mais plutôt à une combinaison d'effets indirects, à savoir une diminution de la lumière disponible à cause de l'opacité accrue dans les suspensions d'essai, qui s'explique par les concentrations élevées de spores et la compétition pour les substances nutritives entre les algues et les spores en développement dans le milieu de culture. De tels effets sont à prévoir dans le cas de suspensions

contenant des microorganismes vivants. Cette étude est jugée acceptable, mais est d'une utilité limitée en ce qui concerne l'évaluation des risques. Aucune étude de remplacement n'est requise.

Aucune donnée de toxicité ou de pathogénicité n'a été prise en considération pour évaluer le risque de dommage pour les invertébrés aquatiques autres que les arthropodes et les plantes aquatiques non ciblées. Comme on l'a mentionné précédemment, les recensions documentaires effectuées par l'ARLA à l'aide des mots-clés « bacillus amyloquefaciens » et « bacillus subtilis » n'ont permis de trouver aucun rapport d'effet nocif pour les invertébrés aquatiques autres que les arthropodes et les plantes aquatiques. *Bacillus subtilis* n'est pas considéré comme étant pathogène pour les invertébrés autres que les arthropodes ou les plantes. Aucune donnée additionnelle n'est nécessaire pour évaluer le risque de dommage pour les organismes aquatiques non ciblés.

D'après toutes les données et tous les renseignements disponibles sur les effets de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* sur les organismes aquatiques non ciblés, il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage aux poissons, oiseaux, aux arthropodes aquatiques, aux invertébrés aquatiques non arthropodes et aux plantes terrestres ne résultera de l'utilisation proposée de Taegro. De plus, des mises en garde standard sur l'étiquette interdiront aux utilisateurs de contaminer les habitats aquatiques au cours des activités d'application, de nettoyage et de réparation.

4.3 Déclarations d'incident lié à l'environnement

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA les incidents, y compris les effets nocifs pour la santé ou l'environnement, dans des délais prescrits. On peut consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada pour obtenir des renseignements concernant les déclarations d'incident. Seuls les incidents dans lesquels il a été établi que le pesticide était lié aux effets (au Canada, lien de causalité hautement probable, probable et possible; aux États-Unis, lien de causalité hautement probable, probable et possible) sont pris en compte dans les recensions.

En date du 25 septembre 2012, aucun incident lié à l'environnement n'était rapporté dans la base de données des déclarations d'incident de l'ARLA ou dans l'Ecological Incident Information System (EIIS) de l'EPA en ce qui concerne les produits contenant *B. subtilis* destinés à des fins antiparasitaires.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables

5.1.1.1 Répression partielle de la flétrissure fusarienne du cyclamen cultivé en serre

Quatre essais en serre sur le cyclamen ont été présentés à l'appui de l'allégation proposée. Taegro a été appliqué par bassinage quatre à sept fois à raison de 0,2 g/L. Les applications de Taegro ont bien engendré une augmentation du nombre de plants commercialisables et de fleurs par plant, mais ces résultats étaient généralement liés à une faible diminution de la sévérité de la

maladie et de la mortalité des plants. D'après les renseignements sur la valeur présentés, l'utilisation de Taegro est appuyée pour la répression partielle de la flétrissure fusarienne du cyclamen cultivé en serre.

5.1.1.2 Répression partielle de la fusariose de l'épi du blé

Douze essais sur le terrain ont été réalisés dans quatre États américains (Nebraska, Dakota du Nord, Michigan et Missouri) en 2009 et en 2010. Certains essais portaient sur l'inoculation de grains de maïs infestés par *Fusarium graminearum*. Taegro a été appliqué au début de la floraison (245 g/ha). Les traitements incluaient aussi le fongicide foliaire à usage commercial de comparaison Prosaro 421 SC.

Taegro a réduit l'incidence et la sévérité de la maladie d'en moyenne 7 et 15 % respectivement, dans des conditions de pression modérée de la maladie, et a réduit la production de désoxynivalénol (réduction moyenne de 12 %). D'après des experts en cultures, des niveaux relativement peu élevés de protection pourraient être suffisants pour améliorer la qualité et le rendement du blé, et les produits à usage commercial de comparaison réduisent rarement les niveaux de désoxynivalénol de plus de 50 % dans les essais à des fins de recherche, avec une variabilité importante d'une année à l'autre.

Compte tenu de l'efficacité de Taegro comparativement au fongicide foliaire Prosaro 421 SC, du fait qu'il s'agit d'un produit non classique et de l'absence d'autres fongicides homologués pour la lutte contre la brûlure des épis dans la production de blé biologique, l'utilisation de Taegro est appuyée pour la répression partielle de la fusariose de l'épi du blé. Taegro doit être utilisé conjointement avec des pratiques de lutte intégrée afin de réduire adéquatement les niveaux de mycotoxine dans les grains de blé.

5.1.1.3 Répression de la pourriture basale de la laitue de serre et de plein champ

Trois essais sur le terrain ont été réalisés en Californie sur la laitue pommée au début de la saison, dans des conditions naturelles d'inoculation. Taegro a été pulvérisé jusqu'à 7 fois à intervalles de 7 jours sur la base de la plante et le sol. Quatre doses d'application ont été testées (175, 182, 364 et 728 g/ha) et ont en général produit une réduction de la maladie statistiquement comparable. Les doses de Taegro proches de la dose proposée de 190 g/ha ont réduit de manière significative l'incidence et la sévérité de la pourriture basale dans deux des trois essais. Les niveaux de protection atteignaient 53 % dans des conditions de forte pression de la maladie. Les résultats d'un des essais montrent que des applications additionnelles de Taegro ont amélioré de façon substantielle la lutte contre la pourriture basale. D'après ces renseignements, l'utilisation de Taegro est appuyée pour la répression de la pourriture basale de la laitue de serre et de plein champ. L'extrapolation de la grande culture à la serre a été jugée acceptable, compte tenu des conditions environnementales contrôlées qui prévalent dans ce dernier milieu.

5.1.1.4 Répression du mildiou de la tomate de serre et de plein champ

Un essai sur le terrain a été réalisé en Californie sur des tomates transplantées, dans des conditions naturelles de pression du mildiou. Taegro a été appliqué par pulvérisation foliaire à raison de 182, 273 ou 364 g/ha. Huit applications ont été effectuées selon un calendrier de pulvérisation de 7 jours, commençant 30 jours après la plantation. Les symptômes du mildiou ont

été d'abord observés sur les plants témoins non traités le 1er octobre 2009 (7 jours après l'application). Trois semaines plus tard, on a noté une incidence de 100 % et une sévérité de 72 % de la maladie sur les témoins non traités.

Les fongicides testés n'ont pas permis d'obtenir une réduction uniforme de l'incidence du mildiou dans des conditions de pression croissante de la maladie. Des trois doses de Taegro utilisées, seule la dose plus élevée de 364 g/ha s'est traduite par une incidence de la maladie significativement plus faible que celle du groupe témoin non traité, et à certaines dates d'évaluation seulement. Cette dose était également la seule à réprimer de manière adéquate la sévérité du mildiou (réduction de 56 %), un résultat qui est statistiquement similaire à celui obtenu avec le fongicide à usage commercial de comparaison Tanos 50DF. De plus, le traitement avec Taegro à raison de 364 g/ha s'est traduit par une augmentation du nombre de tomates récoltées et de leur poids.

D'après ces renseignements sur la valeur, l'utilisation de Taegro est appuyée pour la répression du mildiou de la tomate, lorsqu'il est appliqué à raison de 364 g/ha. L'extrapolation de la grande culture à la serre a été jugée acceptable, compte tenu des conditions environnementales contrôlées qui prévalent dans ce dernier milieu.

5.2 Volet économique

Aucune analyse économique n'a été effectuée pour cette demande.

5.3 Durabilité

5.3.1 Recensement des solutions de remplacement

On trouvera à l'annexe I, au tableau 3, un résumé des matières actives actuellement homologuées pour les utilisations appuyées de Taegro.

5.3.2 Compatibilité avec les pratiques actuelles de lutte antiparasitaire, y compris la lutte intégrée

La compatibilité de Taegro avec les fongicides classiques n'a pas fait l'objet d'essais approfondis et aucune allégation n'est faite à cet égard. Autrement, lorsqu'il est utilisé conformément aux recommandations, Taegro ne devrait pas interférer avec les pratiques culturales et les mesures sanitaires visant à prévenir l'apparition de maladies dans les cultures. Pour la lutte contre la brûlure des épis du blé, on doit appliquer Taegro en conjonction avec des pratiques de lutte intégrée afin de réduire adéquatement les niveaux de mycotoxines dans les grains.

5.3.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou possible d'une résistance

La souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*, la matière active de Taegro, est un fongicide microbien non classique dont le mode d'action s'exerce sur des sites multiples. Par conséquent, on ne s'attend pas à l'acquisition d'une résistance de la maladie à l'activité fongicide.

5.3.4 Contribution à la réduction des risques et à la durabilité

Taegro est le premier fongicide non classique homologué pour la lutte contre la fusariose de l'épi du blé et la pourriture basale de la laitue de serre et de plein champ. Son homologation serait particulièrement intéressante pour la production de blé biologique, qui se développe de plus en plus au Canada à cause de la demande des consommateurs, et dans laquelle aucun produit classique ne peut être appliqué.

6.0 Considérations relatives à la Politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La gestion des substances toxiques est encadrée par la Politique de gestion des substances toxiques du gouvernement fédéral, laquelle est fondée sur le principe de précaution et une approche préventive à l'égard des substances qui pénètrent dans l'environnement et qui pourraient causer des dommages à celui-ci ou affecter la santé humaine. La Politique oriente les décideurs et établit un cadre de gestion scientifique pour faire en sorte que les programmes fédéraux demeurent conformes à ses objectifs. Un des principaux objectifs de gestion consiste à éliminer de l'environnement les substances toxiques qui résultent surtout de l'activité humaine et qui sont persistantes et bioaccumulables. La Politique désigne ces substances sous le nom de substances de la voie 1.

Dans le cadre de l'examen du produit technique Taegro, l'ARLA a tenu compte de la Politique de gestion des substances toxiques du gouvernement fédéral et a suivi sa directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*. Elle a aussi examiné les substances liées à son utilisation, y compris les microcontaminants dans le produit technique Taegro, et les produits de formulation dans la préparation commerciale. L'ARLA a tiré les conclusions exposées ci-dessous.

Le produit technique Taegro ne répond pas aux critères de la voie 1, car la matière active est un organisme biologique et qu'elle n'est donc pas assujettie aux critères utilisés pour définir la persistance, la bioaccumulation et la toxicité des produits antiparasitaires chimiques. Il n'y a pas non plus de produits de formulation, de contaminants ou d'impuretés présents dans la préparation commerciale qui répondraient aux critères de la voie 1.

Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que l'utilisation de Taegro entraîne l'introduction de substances de la voie 1 dans l'environnement.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Le produit technique Taegro ne contient aucun des produits de formulation ou contaminants préoccupants pour la santé ou pour l'environnement mentionnés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* (modifiée le 25 juin 2008 SI\2008-67) publiée dans la Gazette du Canada, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643. De plus, la préparation commerciale connexe à ce produit technique, Taegro, ne contient

aucun des produits de formulation ou contaminants préoccupants pour la santé ou pour l'environnement.

7.0 Résumé

7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme, tel qu'il est fabriqué

Les données présentées aux fins de la caractérisation du produit technique Taegro et de Taegro ont été jugées appropriées pour évaluer les risques potentiels de ces produits pour la santé humaine et l'environnement. Les MAQT ont été caractérisées et les spécifications de la préparation commerciale ont été confirmées par des analyses portant sur un nombre suffisant de lots. Les données sur la stabilité à l'entreposage étaient suffisantes pour corroborer une durée de conservation d'un an à des températures de 4 à 35 °C.

7.2 Santé et sécurité humaines

Les études sur la toxicité et sur l'infectiosité aiguës et les autres renseignements pertinents présentés à l'appui de la demande d'homologation de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* ont été jugées suffisantes pour rendre une décision d'homologation. D'après les renseignements présentés, les spores de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* présentaient une faible toxicité par voie orale, respiratoire et cutanée, et elles n'étaient ni pathogènes, ni infectantes par voie orale, intraveineuse ou respiratoire chez l'animal. La MAQT et la préparation commerciale peuvent être irritantes pour les yeux et la peau et sont considérées comme des sensibilisants potentiels.

Les préposés à l'application, au mélange et au chargement ainsi que les utilisateurs qui manipulent le produit conformément au mode d'emploi peuvent y être exposés, principalement par contact avec la peau, les yeux et par inhalation, le contact cutané et, dans une moindre mesure, l'inhalation étant les principales voies d'exposition des travailleurs.

Les mises en garde figurant sur l'étiquette (par exemple, « Sensibilisant potentiel », « Peut entraîner une sensibilisation ») et les mesures d'atténuation des risques telles que le port d'un équipement de protection individuelle, y compris des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon long, des lunettes protectrices, un respirateur approuvé par le NIOSH (doté d'un filtre N-95, P-95, R-95 ou HE), ainsi que des chaussures et des chaussettes doivent être respectées pour réduire au minimum les risques d'exposition et protéger les préposés à l'application, au mélange et au chargement ainsi que les utilisateurs du produit qui sont susceptibles d'être exposés.

On s'attend à ce que le risque pour la santé de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, découlant de l'exposition occasionnelle ou de l'exposition chronique par le régime alimentaire soit minimal.

7.3 Risques pour l'environnement

Les études sur les organismes non ciblés, les explications scientifiques et les publications scientifiques présentées à l'appui de la demande d'homologation du produit technique Taegro et de Taegro (contenant la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*) ont été jugées

suffisamment exhaustives. On ne s'attend pas à ce que l'utilisation de Taegro, contenant la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*, pose un risque pour les oiseaux, les mammifères, les arthropodes, les poissons et les plantes lorsqu'elle s'effectue conformément au mode d'emploi indiqué sur l'étiquette. Aucune autre étude sur le devenir dans l'environnement ou sur les organismes non ciblés n'est requise pour évaluer les risques lorsque Taegro est utilisé comme fongicide biologique à usage commercial pour réprimer la pourriture basale de la laitue (de serre et de plein champ), le mildiou de la tomate (de serre et de plein champ), la flétrissure fusarienne du cyclamen cultivé en serre et la fusariose de l'épi du blé.

Par mesure de précaution particulière, il est indiqué sur l'étiquette de Taegro que les utilisateurs ne doivent pas contaminer les sources d'approvisionnement en eau d'irrigation et en eau potable ou les habitats aquatiques lorsqu'ils appliquent le produit, nettoient l'équipement ou éliminent les déchets.

7.4 Valeur

Les données sur la valeur présentées à l'appui de la demande d'homologation de Taegro sont suffisantes pour corroborer les allégations suivantes :

- répression partielle de la flétrissure fusarienne du cyclamen cultivé en serre;
- répression partielle de la fusariose de l'épi du blé;
- répression de la pourriture basale de la laitue de serre et de plein champ;
- répression du mildiou de la tomate de serre et de plein champ.

8.0 Projet de décision d'homologation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose d'accorder une homologation complète pour la vente et l'utilisation du produit technique Taegro et du produit Taegro, contenant la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* comme matière active de qualité technique, aux fins de la répression de la flétrissure fusarienne du cyclamen cultivé en serre, de la fusariose de l'épi du blé, de la pourriture basale de la laitue et du mildiou de la tomate.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a de la valeur et ne présente pas de risque inacceptable pour la santé humaine ni l'environnement.

Liste des abréviations

°C	degré Celsius
AMLA	agent microbien de lutte antiparasitaire
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARNr	acide nucléique ribosomal
CDPR	California Department of Pesticide Regulation
CL_{50}	concentration létale à 50 %
cm	centimètre
CMEO	concentration minimale entraînant un effet observé
CMP	concentration maximale de provocation
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CSEO	concentration sans effet observé
DARf	dose aiguë de référence
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale à 50 %
DON	désoxynivalénol
DSEO	dose sans effet observé
DSMZ	Banque allemande de microorganismes et de cultures cellulaires
EIIS	Ecological Incident Information System
EPA	United States Environmental Protection Agency
g	gramme
ha	hectare
HE	haute efficacité
kg	kilogramme
L	litre
LAD	*Loi sur les aliments et drogues*
LI	lutte intégrée
LMR	limite maximale de résidus
LPA	*Loi sur les produits antiparasitaires*
m.a.	matière active
MAQT	matière active de qualité technique
mg	milligramme
ml	millilitre
NC	non classé
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NP	niveau préoccupant
OCSPP	Office of Chemical Safety and Pollution Prevention
OECD	Organisation de coopération et de développement économiques

p.c.	poids corporel
p/v	poids par volume
PC	préparation commerciale
PCR	réaction en chaîne de la polymérase
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
ppm	parties par million
QR	quotient de risque
UFC	unité formatrice de colonies

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Toxicité et infectiosité du produit technique Taegro (souche *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens*) et de sa préparation commerciale connexe, Taegro

Type d'étude	Espèce, souche et doses	Résultats	Effets significatifs et commentaires	Référence
Toxicité aiguë et infectiosité de la souche *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* (produit technique Taegro)				
Toxicité aiguë et infectiosité par voie orale	Rats CD, 15/sexe, 1 ml de suspension dans de l'eau distillée ($1,3 \times 10^8$ UFC/animal), sacrifices aux jours 0, 3, 7 et 14 15/sexe, 1 ml de suspension de la substance à l'essai inactivée par la chaleur ($1,3 \times 10^8$ UFC/animal) dans de l'eau purifiée stérile	$DL_{50} > 1,3 \times 10^8$ UFC/animal	Aucune mortalité et aucun effet lié au traitement sur le poids corporel/gain de poids corporel ou sur le poids relatif des organes/tissus. Pelage rêche observé chez un animal au jour 1. Aucune anomalie observée à l'autopsie. Clairance complète de l'AMLA de tous les tissus au jour 7. **FAIBLE TOXICITÉ ET AUCUNE PATHOGÉNICITÉ** **ACCEPTABLE**	N° de l'ARLA 2122466
Toxicité aiguë et infectiosité par inhalation	Rats CD Groupe de traitement : 15/sexe, suspension de 0,1 ml dans de l'eau purifiée stérile ($1,4 \times 10^8$ UFC/animal), sacrifices aux jours 0, 7, 21 et 35 15/sexe, 0,1 ml de suspension de la substance à l'essai inactivée par la chaleur ($1,4 \times 10^8$ UFC/animal) dans de l'eau purifiée stérile	$DL_{50} > 1,4 \times 10^8$ UFC/animal	Aucune mortalité et aucun signe clinique de toxicité liée au traitement. Aucun effet lié au traitement sur le poids corporel/gain de poids corporel. Chez les femelles (groupe de traitement), augmentation significative du poids relatif des poumons et des ganglions afférents au jour 7 comparativement au groupe témoin naïf (réaction immunologique normale à une substance	N° de l'ARLA 2122468

Type d'étude	Espèce, souche et doses	Résultats	Effets significatifs et commentaires	Référence
			étrangère). La clairance complète de la substance à l'essai des poumons des animaux traités n'a pas été obtenue. **FAIBLE TOXICITÉ ET AUCUNE PATHOGÉNICITÉ** **ACCEPTABLE**	
Pathogénicité aiguë par voie intraveineuse	Rats CD Groupe de traitement : 12/sexe, suspension de 0,5 ml dans de l'eau purifiée stérile ($1,0 \times 10^7$ UFC/animal), sacrifices aux jours 0, 7, 21 et 35 12/sexe, traités avec 0,5 ml de substance à l'essai autoclavée en suspension dans de l'eau purifiée stérile ($1,0 \times 10^7$ spores)	Non pathogène $DL_{50} > 1,0 \times 10^7$ UFC/animal	Aucune mortalité et aucun signe clinique de toxicité liée au traitement. Aucun effet lié au traitement sur le poids corporel/gain de poids corporel. Aucune différence liée au traitement pour le poids relatif des organes/tissus. Aucune anomalie observée à l'autopsie. Clairance complète de la substance à l'essai au jour 35 pour tous les tissus, sauf la rate des femmes du groupe de traitement. **NON PATHOGÈNE** **ACCEPTABLE**	N° de l'ARLA 2122470
Toxicité et irritation cutanées aiguës L'irritation a été évaluée par la méthode de Draize.	Lapins néo-zélandais blancs, 5/sexe, 2 000 mg/kg p.c. ($1,5$ à 2×10^{12} UFC/animal) appliqué sur 10 % de la surface du corps, période d'exposition de 24 h	$LD_{50} > 2\,000$ mg/kg p.c.	Aucune mortalité et aucun signe d'effet systémique lié au traitement. Œdème, érythème et escarres aux sites d'application observés chez tous les animaux durant l'étude. Œdème (9 animaux) et érythèmes (10 animaux) observés au plus tard	N° de l'ARLA 2122475

Type d'étude	Espèce, souche et doses	Résultats	Effets significatifs et commentaires	Référence
			1,5 h après le retrait du tampon. L'irritation avait disparu au jour 11. **FAIBLE TOXICITÉ ET GRAVEMENT IRRITANT** **ACCEPTABLE**	
Irritation cutanée L'irritation a été évaluée par la méthode de Draize.	Lapins néo-zélandais blancs, 3 femelles ont été exposées par voie cutanée à une dose de 0,5 g de la substance à l'essai sous forme granulaire ($7,0 \times 10^{10}$ UFC/g) et à une dose unique de 0,5 ml d'une suspension à 1,5 % dans l'eau pendant 4 h sous occlusion.	Indice d'irritation cutanée = 0	Aucun signe d'irritation durant la période d'observation de 72 h. **NON IRRITANT** **ACCEPTABLE**	N° de l'ARLA 2122477
Toxicité et irritation aiguës de Taegro				
Toxicité et irritation cutanées aiguës – préparation commerciale L'irritation a été évaluée par la méthode de Draize.	Lapins néo-zélandais blancs, 5/sexe, exposés par voie cutanée à la préparation commerciale à une dose de 2 000 mg/kg p.c. ($1,7$ à $2,3 \times 10^{11}$ UFC/animal) pendant 24 h sous occlusion sur une surface correspondant à environ 10 % p.c.	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c.	Aucune mortalité et aucun signe d'effet systémique lié au traitement. Tous les animaux ont pris du poids. Tous les animaux ont présenté un érythème, huit animaux ont présenté un œdème et six animaux ont présenté une escarre aux sites d'application durant l'étude. Les œdèmes et les érythèmes ont été	N° de l'ARLA 2122526

Type d'étude	Espèce, souche et doses	Résultats	Effets significatifs et commentaires	Référence
			observés au plus tard 1,5 h après le retrait du tampon. Cinq animaux présentaient un érythème grave au jour 3. L'irritation cutanée avait disparu au jour 8. **FAIBLE TOXICITÉ ET GRAVEMENT IRRITANT** **ACCEPTABLE**	

Tableau 2 Toxicité pour les espèces non ciblées

Organisme	Exposition	Protocole	Effets significatifs et commentaires	Référence
Organismes terrestres				
		Vertébrés		
Oiseaux	*Colinus virginianus* (âgés de 21 jours) 30 jours par voie orale	Les oiseaux (30) ont reçu par gavage la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT) à une dose de 10 ml/kg p.c. ou 1×10^9 UFC/g p.c. pendant 5 jours consécutifs. Le groupe témoin atténué (10 oiseaux) a reçu par gavage la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT) à une dose de 10 ml/kg p.c pendant 5 jours consécutifs. Le groupe témoin négatif (10 oiseaux) a reçu de l'eau purifiée par osmose inverse à une dose de 10 ml/kg p.c. pendant 5 jours consécutifs. Les oiseaux ont été	Aucune mortalité liée au traitement et aucun signe apparent de toxicité liée au traitement n'ont été rapportés dans les groupes de traitement. Aucun signe de pathogénicité ou d'infectiosité n'a été observé. DL_{50} aiguë sur 30 jours par voie orale > 1×10^9 UFC/g p.c. pendant 5 jours consécutifs. DSEO sur 30 jours 1×10^9 UFC/g p.c. pendant 5 jours consécutifs. **ACCEPTABLE**	N° de l'ARLA 2122480

Organisme	Exposition	Protocole	Effets significatifs et commentaires	Référence
		observés pendant 30 jours.		
	Par inhalation	Une demande d'exemption a été soumise à l'égard de la présentation de données d'essai, appuyée par la justification scientifique selon laquelle aucune toxicité et aucune pathogénicité n'ont été observées dans l'étude de toxicité par voie orale chez les oiseaux et dans les études de toxicité aiguë chez les mammifères (voir la section 3.1). La demande d'exemption de l'étude par inhalation chez les oiseaux a été acceptée.		N° de l'ARLA 2122481
Mammifères sauvages	Une demande d'exemption a été soumise à l'égard de la présentation de données d'essai, appuyée par la justification scientifique suivante : aucune toxicité et aucune pathogénicité n'ont été observées dans les études de toxicité aiguë chez les mammifères présentées à titre d'essais sur la santé et la sécurité humaines (voir la section 3.1). De plus, la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT) n'a présenté aucune toxicité pour les mammifères par voie orale ou cutanée ainsi que par inhalation, et aucune pathogénicité par voie orale ou intraveineuse et par inhalation. Aucune donnée additionnelle n'est requise pour évaluer le risque de dommage pour les mammifères sauvages non ciblés.			N° de l'ARLA 2122482
Invertébrés				
Arthropodes				
Arthropodes terrestres	*Apis mellifera* (abeilles adultes) 29 jours, par le régime alimentaire	Quatre réplicats (175 abeilles) ont reçu chaque jour dans leur alimentation la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT) dans une suspension de sucrose dans l'eau à 30 % p/v à une concentration de 10^5 UFC/ml pendant 29 jours. Un groupe témoin négatif (sucrose à 30 % p/v seulement) avec quatre réplicats d'abeilles (170 abeilles).	L'étude a pris fin au jour 29, alors que toutes les abeilles étaient mortes. La mortalité dans le groupe de traitement n'était pas significativement différente de celle du groupe témoin négatif durant l'étude. Aucun signe de toxicité ou de pathogénicité. La CL_{50} sur 29 jours était supérieure à 1×10^6 UFC/ml. **ACCEPTABLE**	N° de l'ARLA 2122485
	Apis mellifera (larves âgées de 3 jours) 20 jours, par le régime alimentaire	Quatre réplicats de 20 ont reçu la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT) dans une suspension de sucrose dans l'eau à 30 % p/v à une concentration de 6×10^3 UFC/larve. Quatre réplicats de 20 ont reçu 500 ppm d'arséniate de	L'émergence des adultes a commencé au jour 13 dans tous les groupes de traitement et s'est poursuivie jusqu'au jour 19. Deux alvéoles étaient encore operculées au jour 20 dans les groupes témoins négatif et positif. Une abeille a été retrouvée dans chaque alvéole, complètement développée mais morte.	N° de l'ARLA 2122486

Organisme	Exposition	Protocole	Effets significatifs et commentaires	Référence
		potassium dans une suspension de sucrose dans l'eau à 30 % p/v (groupe témoin positif). Quatre réplicats de 20 ont reçu une suspension de sucrose dans l'eau à 30 % seulement (groupe témoin négatif). Observation de la mortalité et de l'émergence des adultes jusqu'au jour 20.	La mortalité larvaire (alvéoles vides avant l'émergence) était maximale dans le groupe témoin positif, soit de 61,25 % au jour 7. La mortalité larvaire dans le groupe témoin négatif et dans le groupe de traitement était de 7,5 % au jour 7. Aucun comportement anormal n'a été noté chez les abeilles adultes après leur émergence. La CL_{50} était supérieure à 6×10^3 UFC/larve. **ACCEPTABLE**	
Invertébrés autres que les arthropodes				
Invertébrés terrestres autres que les arthropodes	*Eisenia fetida* (adultes avec clitellum) Exposition de 14 jours	Quatre réplicats de 10 ont été exposés à la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT) dans un sol artificiel à des concentrations de 8×10^{10}, 1×10^{11}, 2×10^{11}, 4×10^{11}, 6×10^{11} UFC/kg de sol. Quatre réplicats de 10 ont été exposés à la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* inactivée (groupe témoin atténué) dans un sol artificiel à une concentration équivalente à 6×10^{11} UFC/kg de sol. Quatre réplicats de 10 n'ont pas été traités (groupe témoin négatif). Aux jours 7 et 14, les vers de terre ont été placés sur du papier propre et ont été	Aucune mortalité n'a été observée dans les groupes. Tous les vers de terre avaient un aspect et un comportement normaux. La CL_{50} sur 14 jours était supérieure à 6×10^{11} UFC/kg de sol. La CSEO était de 6×10^{11} UFC/kg de sol. **ACCEPTABLE**	N° de l'ARLA 2122488

Organisme	Exposition	Protocole	Effets significatifs et commentaires	Référence
		comptés. On a également observé si les vers de terre présentaient des signes de toxicité.		
Plantes				
Plantes	Une demande d'exemption a été soumise à l'égard de la présentation de données d'essai, appuyée par la justification scientifique suivante : une recension de la littérature scientifique a révélé qu'aucun cas d'effet nocif n'avait été signalé. Aucune donnée additionnelle n'est requise pour évaluer le risque de dommage pour les plantes terrestres non visées.			N° de l'ARLA 2122489
Microorganismes				
Microorganismes	Aucune demande d'exemption n'a été soumise à l'égard de la présentation de données d'essai. L'AMLA ne devrait nuire ni à des espèces de microorganismes d'importance environnementale ou économique, ni à des processus biogéochimiques où interviennent des microorganismes car il est une composante normale du sol et des plantes. Aucune donnée additionnelle n'est requise pour évaluer le risque de dommage pour les microorganismes non visés.			

Organisme	Exposition	Protocole	Effets significatifs et commentaires	Référence
Organismes aquatiques				
		Vertébrés		
Poissons	*Oncorhynchus mykiss* (juvéniles, âgées d'environ 70 jours) 30 jours, renouvellement périodique	Des groupes de 10 poissons ont été exposés à $1,16 \times 10^9$, $2,31 \times 10^9$, $4,63 \times 10^9$, $9,25 \times 10^9$ et $1,85 \times 10^{10}$ UFC de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT)/L. Les poissons ont également reçu des aliments contenant $1,85 \times 10^9$ UFC de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*/kg. Un groupe de 10 poissons a été exposé à la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* inactivée (groupe témoin atténué) à une concentration équivalente à $1,85 \times 10^{10}$ UFC/L. Un groupe témoin négatif (10 poissons) dans de l'eau non traitée de l'essai. Observation quotidienne de la mortalité et des signes de toxicité et de pathogénicité.	Un poisson (1/10) dans le groupe témoin atténué a été retrouvé mort au jour 21. Il n'y a eu aucune autre mortalité dans les groupes. Tous les poissons avaient un aspect normal durant l'étude. Une autopsie macroscopique a été effectuée sur trois poissons de chaque groupe de traitement. Aucun signe de toxicité ou d'infectiosité n'a été noté. La CL_{50} sur 30 jours pour la truite arc-en-ciel était supérieure à $1,85 \times 10^{10}$ UFC/L. La CSEO était de $1,85 \times 10^{10}$ UFC/L. **ACCEPTABLE**	N° de l'ARLA 2122484
		Invertébrés		
Arthropodes aquatiques	*Daphnia magna* 21 jours, renouvellement périodique	Quatre réplicats de 5 daphnies ont été exposés à $1,16 \times 10^9$, $2,31 \times 10^9$, $4,63 \times 10^9$, $9,25 \times 10^9$ et $1,85 \times 10^{10}$ UFC de la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens*/L. Quatre réplicats de 5 daphnies ont été	Une daphnie (1/20) dans le groupe témoin et dans le groupe de traitement exposé $1,16 \times 10^9$ UFC/L. Toutes les daphnies survivantes semblaient normales et en bonne santé. Les daphnies adultes dans les groupes témoins négatif et atténué ont produit en moyenne	N° de l'ARLA 2122487

Organisme	Exposition	Protocole	Effets significatifs et commentaires	Référence
		exposés à la souche FZB24 de *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* inactivée (groupe témoin atténué) à une concentration équivalente à $1,85 \times 10^{10}$ UFC/L. Groupe témoin négatif avec quatre réplicats de 5 daphnies dans la culture de l'essai non traitée. Observation de la mortalité, de la reproduction et de la longueur du corps pendant 21 jours.	5,99 et 6,03 jeunes respectivement par jour de reproduction. Les daphnies dans les groupes de traitement exposés à $1,16 \times 10^9$, $2,31 \times 10^9$, $4,63 \times 10^9$, $9,25 \times 10^9$ et $1,85 \times 10^{10}$ UFC/L ont produit en moyenne 6,76, 6,39, 5,72, 4,18, et 1,33 jeunes respectivement par jour de reproduction. On a déterminé que la CMEO et la CSEO pour la reproduction étaient de $9,25 \times 10^9$ et de $4,63 \times 10^9$ UFC/L respectivement. La CL_{50} sur 21 jours était supérieure à $1,85 \times 10^{10}$ UFC/L. **ACCEPTABLE**	
Invertébrés aquatiques autres que les arthropodes	Aucune demande d'exemption n'a été soumise à l'égard de la présentation de données d'essai. Toutefois, une recension de la littérature scientifique n'a permis de trouver aucun cas d'effet nocif pour les invertébrés aquatiques autres que les arthropodes. Aucune donnée additionnelle n'est requise pour évaluer le risque de dommage pour les vertébrés aquatiques autres que les arthropodes non ciblés.			
Plantes				
Plantes aquatiques	*Scenedesmus subspicatus* 72 h, statique	Des cultures de daphnies ont été exposées à la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* (MAQT) à des concentrations de 1×10^{10}, 5×10^9, 1×10^9 et 1×10^8 UFC/L (facteur de dilution en série de 1,73). Les daphnies du groupe témoin acellulaire ont été exposées à des extraits acellulaires de la MAQT à des doses équivalentes à 1×10^{10} et 1×10^8 UFC/L.	Aucune des cultures de daphnies ne présentait d'anomalie comparativement aux cultures du groupe témoin négatif. La croissance des algues était inhibée à des concentrations d'au moins 1×10^8 UFC/L. Aucune inhibition de la croissance n'a été observée pour les extraits acellulaires de la souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens*. **ACCEPTABLE, MAIS D'UNE UTILITÉ LIMITÉE POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES**	N° de l'ARLA 2122490

Organisme	Exposition	Protocole	Effets significatifs et commentaires	Référence
		Les daphnies du groupe témoin négatif n'ont pas été traitées. *Les extraits acellulaires ont été préparés en remettant rapidement en température une préparation de spores congelées (-80 °C).		

Tableau 3 Sommaire des fongicides de remplacement pour les utilisations appuyées de Taegro

Culture	Organisme nuisible	Matière active et groupe de gestion de la résistance
Cyclamen cultivé en serre	Flétrissure fusarienne	- Thiophanate-méthyle (1) - Souche K61 de *Streptomyces griseoviridis* (NC) - Souche T34 de *Trichoderma asperellum* (NC)
Blé	Fusariose de l'épi	- Metconazole (3) - Metconazole (3) + pyraclostrobine (11) - Prothioconazole (3) - Prothioconazole (3) + tébuconazole (3) - Tébuconazole (3) - Chlorothalonil (M5)
Laitue de serre et de plein champ	Pourriture basale	Sans objet
Tomate de serre et de plein champ	Mildiou	***Serre*** - Mandipropamide (40) - Oxychlorure de cuivre (M1) - Mancozèbe (M3) - Chlorothalonil (M5) - Ail (NC)
		Grande culture - Fluoxastrobine (11) - Chlorhydrate de propamocarbe (28) - Sels monopotassiques et dipotassiques de l'acide phosphoreux (33) - Mandipropamide (40) - Diméthomorphe (40) + ametoctradine (45) - Fluopicolide (43) - Oxychlorure de cuivre (M1) - Sulfate de cuivre (M1) - Mancozèbe (M3) - Manèbe (M3) - Métirame (M3) - Zirame (M3) - Captane (M4) - Chlorothalonil (M5)

Tableau 4 Allégations d'utilisation (sur l'étiquette) proposées par le demandeur et caractère acceptable ou non de ces allégations

Allégation proposée	Appuyée/non appuyée
Cyclamen cultivé en serre : répression de la flétrissure fusarienne (*Fusarium oxysporum* f. sp. *cyclaminis*) par bassinage à raison de 20 g/100 L (intervalles de 7 jours)	Appuyée pour la répression partielle.
Blé : répression de la fusariose de l'épi du blé (*Fusarium graminearum*) par pulvérisation foliaire à raison de 256 g/ha (intervalles de 7 jours).	Appuyée pour la répression partielle.
Laitue de serre et de plein champ : répression de la pourriture basale (*Rhizoctonia solani*) par des applications à la base de la plante et à la surface du sol à raison de 190 g/ha (intervalles de 7 jours).	Appuyée.
Tomate de serre et de plein champ : répression du mildiou (*Phytophthora infestans*) par pulvérisation foliaire à raison de 364 g/ha (intervalles de 7 jours).	Appuyée.

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

1.0 Chimie

N° de l'ARLA	Référence
2122445	Taegro Label, DACO: M1.1, CBI
2122447	2011. Product Profile and Proposed Use Patterns. DACO: M1.2, M1.3 CBI
2122509	DACO: M1.1, CBI
2122510	Submission Information, DACO: M1.2, M1.3, CBI

Méthodes d'analyse

N° de l'ARLA	Référence
2122446	Taegro Technical. DACO: M1.2, M2.7.1 CBI
2122449	Taegro_Technical_M2.1-M2.7.2. DACO: M2.1, M2.2, M2.3, M2.4, M2.5, M2.6, M2.7.1, M2.7.2 CBI
2122450	Use of *Bacillus subtilis* as a biocontrol agent. Salt stress tolerance induction by *Bacillus subtilis* FZB24 seed treatment in tropical vegetable field crops and its mode of action. DACO: M2.7.2
2122451	Growth parameters of *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* at various temperatures. DACO: M2.7.2 CBI
2122452	On the safety of *Bacillus subtilis* and *B. amyloloiquefaciens*: a review. DACO: M2.7.2
2122453	5 Batch Analysis for Taegro Technical. DACO: M2.10.1, M2.10.2, M2.8, M2.9.2, M2.9.3 CBI
2122454	Description of beginning materials and manufacturing process for *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens*. DACO: M2.8 CBI
2122455	2011. Taegro_Technical_M2.9.1a. DACO: M2.9.1 CBI
2122456	MSDS for Taegro Technical. DACO: M2.9.1
2122458	2010. Product Specification. DACO: M2.9.1 CBI
2122459	Product Identification of Taegro Technical. DACO: M2.10.1 CBI
2122460	Storage Stability Study for Taegro Technical. DACO: M2.11, M2.12 CBI
2122461	Determination of Color, Physical State, Odor, pH, and Density of Taegro Technical. DACO: M2.12 CBI
2122462	pH and Bulk Density Determination of Taegro Technical. DACO: M2.12 CBI
2122463	Moisture Content Determination of Taegro Technical. DACO: M2.12 CBI
2122464	Determination of the Corrosion Characteristics of *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* End Use Product. DACO: M2.12 CBI
2122511	Submission Information, Taegro_EP. DACO: M2.1, M2.2, M2.3, M2.4, M2.5, M2.6, M2.7.1, M2.7.2 CBI
2122512	5 Batch Analysis for Taegro. DACO: M2.10.1, M2.10.2, M2.8, M2.9.2, M2.9.3 CBI

2122513 Description of Beginning Materials and Manufacturing Process for Taegro. DACO: M2.8 CBI
2122514 Statement of Product Specification. DACO: M2.9.1 CBI
2122515 Material Safety Data Sheet. DACO: M2.9.1
2122516 PMRA_Taegro_EP_M2.9.1c. DACO: M2.9.1
2122517 Material Safety Data Sheet. DACO: M2.9.1
2122518 Material Safety Data Sheet. DACO: M2.9.1
2122519 Product Identification of Taegro. DACO: M2.10.1
2122520 2011 Storage Stability Study for Taegro. DACO: M2.11, M2.12 CBI
2122521 1998 Determination of the Colour, Physical State, Odour, pH, and Density of Taegro. DACO: M2.12 CBI
2122522 2011, pH and Bulk Density Determination of Taegro. DACO: M2.12 CBI
2122523 2011, Moisture Content Determination of Taegro. DACO: M2.12 CBI
2122524 1999, Determination of the Corrosion Characteristics of Taegro. DACO: M2.12 CBI
2224163 DACO: M2.8 CBI

2.0 Santé humaine et animale

N° de l'ARLA	Référence
2122465	Summary of Infectiosity and Toxicity. DACO: M4.2.1.
2122466	Toxicity/Pathogenicity Testing of Taegro Technical following Oral Challenge in Rates. DACO: M4.2.2.
2122468	Toxicity/Pathogenicity Testing of Taegro Technical following Acute Intratracheal Challenge in Rates. DACO: M4.2.3.
2122469	Summary of Acute Infectiosity. DACO: M4.3.1.
2122470	Toxicity/Pathogenicity of Taegro Technical Following Acute Intravenous Challenge in Rats. DACO: M4.3.2.
2122475	Acute Dermal Toxicity/Pathogenicity of Taegro Technical in Rabbits. DACO: M4.4.
2122477	Summary of Irritation. DACO: M4.5.1.
2122492	*Bacillus subtilis*: Final Registration review. DACO: M12.5.4, M12.5.9.
2122526	PMRA_Taegro_EP_M4.4. DACO: M4.4.
2122525	PMRA_Taegro_EP_M4.3.1. DACO: M4.3.1.

3.0 Environnement

N° l'ARLA	Référence
2122480	Taegro Technical: An Avian Oral Pathogenicity and Toxicity Study in the Northern Bop.c.hite. DACO: M9.2.1.
2122481	Waiver Request for Avian Pulmonary Testing Requirements. DACO: M9.2.2.
2122482	Waiver request for Wild Animal Testing Requirements. DACO: M9.3.
2122484	Taegro Technical: A Five Concentration Toxicity and Pathogenicity Test with

Rainbow trout. DACO: M9.4.1.
2122485 Evaluation of Dietary effects of Taegro Technical on Adult Honey Bees. DACO: M9.5.1.
2122486 Evaluation of Dietary effects of Taegro Technical on Honey Bee Larvae. DACO: M9.5.1.
2122487 Taegro Technical: A 21 Day Life Cycle Toxicity and Pathogenicity Test with the Cladoceran. DACO: M9.5.2.
2122488 Taegro Technical: An Acute Toxicity Study with the earthworm in an Artificial Soil Substrate. DACO: M9.6.
2122489 Waiver Request for Terrestrial Plant Testing Requirements. DACO: M9.8.1.
2122490 Algae Growth Inhibition Test - Test Article: Taegro Technical. DACO: M9.8.2.
2122491 DACO: M12.5.4, M12.5.9.
2122492 *Bacillus subtilis*: Final Registration review. DACO: M12.5.4, M12.5.9.

4.0 Valeur

N° de l'ARLA	**Référence**
2122527	Summary of Value M10.1, DACO: M10.1
2122528	Efficacy Data for Taegro, DACO: M10.2.2
2122532	Efficacy Data for Taegro, DACO: M10.2.2
2122533	Efficacy Data for Taegro, DACO: M10.2.2
2122534	Efficacy Data for Taegro, DACO: M10.2.2
2122535	2010 Uniform Biological Control Trials – Preliminary Results, DACO: M10.2.2
2122536	Results of 2009 Uniform Biological Control Trials, DACO: M10.2.2
2122537	Efficacy Data for Taegro, DACO: M10.2.2
2122538	2009, Efficacy of NZBPC1100 for control of *Rhizoctonia solani* in Lettuce, DACO: M10.2.2
2122539	2007, Efficacy of NZBPC1100 for control of *Rhizoctonia solani* in Lettuce, DACO: M10.2.2
2122540	2009, Efficacy of NZBPC1100 for control of *Phytophthora infestans* in Tomato, DACO: M10.2.2
2122541	Efficacy Data for Taegro, DACO: M10.2.2
2122543	2009, Efficacy of NZBPC1100 for control of *Phytophthora capsici* in Pepper and Tomato, DACO: M10.2.2
2122544	2011, submission information, DACO: M10.3.1,M10.3.2.1,M10.3.2.2,M10.4.1,M10.4.2,M10.4.3,M10.4.4